

Darstellungen und Umsetzungen
von N-Chlormethylphthalimidinen
und -homophthalsäure-imiden

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

Vorgelegt von
Gerhard Meyer
aus Darmstadt

Marburg/Lahn 1967

**Darstellungen und Umsetzungen
von N-Chlormethylphthalimidinen
und -homophthalsäure-imiden**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Philipps-Universität Marburg/Lahn

Vorgelegt von

Gerhard Meyer

aus Darmstadt

Marburg/Lahn 1967



Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn als

Dissertation angenommen am 22.12.1967

Tag der mündlichen Prüfung am 31. 1. 1968

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Böhme

Mitberichterstatter: Prof. Dr. P. H. List

Meinen Eltern und meiner Frau gewidmet

A. Theoretischer Teil

Inhaltsverzeichnis

A. Theoretischer Teil

	Seite
Einleitung	1
Hydroxymethylierung von Phthalimidin	5
α -halogenierte Imide und Darstellung von N-Chlormethyl-phthalimidin	8
Umsetzungen von N-Chlormethyl-phthalimidin mit sekundären Aminen und CH-aciden Verbindungen	11
Umsetzungen von Phthalimidin mit Chloral	18
Chlormethylierung von Phenyl-phthalimidin und dessen weitere Umsetzungen	22
Versuche mit Chinolinsäure-imid	26
Hydroxy- und Chlormethylierung von Homophthalsäure- imiden	28
Strukturbeweis von N-Hydroxymethyl-3-imino- phthalimidin sowie dessen Chlorierung	37
Zusammenfassung	47

Praktischer Teil

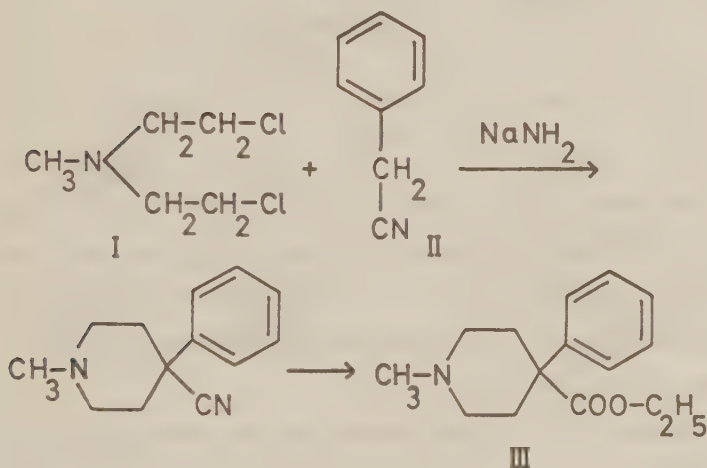
	Seite
4-Phenyl-N-(phthalimidomethyl)-piperidin-4-carbonsäure-äthylester (IX)	51
4-Phenyl-N-(phthalimidinomethyl)-piperidin-4-carbonsäure-äthylester (XII)	52
N-Hydroxymethyl-phthalimidin (XIV)	53
N-Acetoxyethyl-phthalimidin (XV)	54
N-Chlormethyl-phthalimidin (XVII)	55
N-Dimethylaminomethyl-phthalimidin (XX)	56
N-Diäthylaminomethyl-phthalimidin (XXI)	57
N-Pyrrolidinomethyl-phthalimidin (XXII)	59
N-Piperidinomethyl-phthalimidin (XXIII)	60
N-(N'-Methylpiperazinomethyl)-phthalimidin (XXIV)	62
Bis-(phthalimidinomethyl)-piperazin (XXV)	63
N-Piperidinomethyl-phthalimid-hydrochlorid (XXVI)	63
Hydrolyse von N-Piperidinomethyl-phthalimid-hydrochlorid (XXVI)	64
Hydrolyse von N-Piperidinomethyl-phthalimidin-hydrochlorid (XXIII a)	65
N-Benzoyloxymethyl-phthalimidin (XXVII)	65
N-Benzolsulfimidomethyl-phthalimidin (XXVIII)	66
Phthalimidinomethyl-phenyl-acetessigsäure-nitril (XXIX)	67
N-Phenylsulfonylmethyl-phthalimidin (XXX)	68
Methyl-phthalimidinomethyl-malonsäure-diäthylester (XXXII)	68
2-Methyl-2-(isoindoliny-methyl)-propandiol(1,3) (XXXIII)	69
2-Phthalimidinomethyl-dimedon (XXXV)	70

Bis-phthalimidino-methan (XXXVI)	71
N-(α -Hydroxy- β,β,β -trichlor-äthyl)- phthalimidin (XXXIX)	72
N-(α -Acetoxy- β,β,β -trichlor-äthyl)- phthalimidin (XL)	73
N-(α,β,β,β -Tetrachlor-äthyl)-phthalimidin (XII)	73
N-(α,β,β -Trichlor-vinyl)-phthalimidin (XLII)	74
N-Hydroxymethyl-3-phenyl-phthalimidin (XLV)	75
N-Acetoxyethyl-3-phenyl-phthalimidin (XLVI)	76
N-Chlormethyl-3-phenyl-phthalimidin (XLVII)	77
Methyl-(3-phenyl-phthalimidinomethyl)-malonsäure- diäthylester (XLVIII)	78
2-Methyl-2-(3-phenyl-isoindolinylmethyl)- propandiol(1,3) (IL)	79
N-Benzoyloxymethyl-3-phenyl-phthalimidin (I)	80
N-Phenylsulfonylmethyl-3-phenyl-phthalimidin (LI)	81
N-Dimethylaminomethyl-3-phenyl-phthalimidin (LII)	81
N-Diäthylaminomethyl-3-phenyl-phthalimidin (LIII)	82
N-Pyrrolidinomethyl-3-phenyl-phthalimidin (LIV)	83
N-Piperidinomethyl-3-phenyl-phthalimidin (LV)	84
N-Morpholinomethyl-3-phenyl-phthalimidin (LVI)	84
Bis-(3-phenyl-phthalimidinomethyl)-piperazin (LVII)	85
N-Hydroxymethyl-chinolinsäure-imid (LVIII)	86
N-Acetoxyethyl-chinolinsäure-imid (LIX)	86
N-Piperidinomethyl-chinolinsäure-imid (LXI)	87
N-Morpholinomethyl-chinolinsäure-imid (LXII)	88
Bis-(chinolinsäure-imidomethyl)-piperazin (LXIII)	89
N-Hydroxymethyl-4,4-dimethyl-homophthalsäure- imid (LXXI)	89

N-Hydroxymethyl-4,4-diäthyl-homophthalsäure- imid (LXXII)	90
N-Acetoxyethyl-4,4-diäthyl-homophthalsäure- imid (LXXIII)	91
N-Chlormethyl-4,4-dimethyl-homophthalsäure- imid (LXXIV)	92
N-Chlormethyl-4,4-diäthyl-homophthalsäure-imid (LXXV)	93
N-Piperidinomethyl-4,4-diäthyl-homophthalsäure- imid (LXXVI)	94
N-Piperidinomethyl-4,4-diäthyl-homophthalsäure- imid-hydrochlorid (LXXVII)	94
N-Piperidinomethyl-4,4-dimethyl-homophthalsäure- imid (LXXVIII)	95
N-Piperidinomethyl-4,4-dimethyl-homophthalsäure- imid-hydrochlorid (LXXIX)	96
4-Phenyl-N(4,4-diäthyl-homophthalsäure-imidomethyl)- piperidin-4-carbonsäure-äthylester (LXXX)	97
(4,4-Diäthyl-homophthalsäure-imidomethyl)-phenyl- acetessigsäure-nitril (LXXXI)	98
N-Phenylsulfonylmethyl-4,4-diäthyl-homophthalsäure- imid (LXXXII)	99
Methyl-(4,4-dimethyl-homophthalsäure-imidomethyl)- malonsäure-diäthylester (LXXXIII)	100
N-Acetoxyethyl-3-acetylimino-phthalimidin (LXXXVII)	101
Hydrolyse von N-Acetoxyethyl-3-acetylimino- phthalimidin (LXXXVII)	101
N-Acetyl-3-acetylimino-phthalimidin (XC)	102
N-Piperidinomethyl-3-imino-phthalimidin (XCI)	103
N-Chlormethyl-3-imino-phthalimidin-hydrochlorid (XCII)	103
N-Benzoyloxymethyl-3-imino-phthalimidin (XCIII)	104
N-Phenylsulfonylmethyl-3-imino-phthalimidin (XCIV)	105

Einleitung

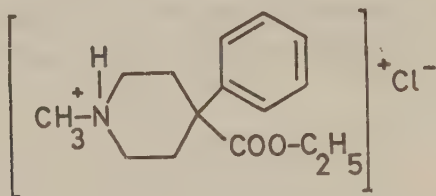
1941 beschrieb O.Eisleb¹⁾ die Synthese von neuen Piperidin-derivaten, indem er N-Alkyl- oder N-Acyl-di-β-halogenäthylamine in Gegenwart von Natriumamid mit CH-aciden Verbindungen umsetzte. Als Beispiel sei die Umsetzung von N-Methylstickstofflost (I) und Benzylcyanid (II) genannt:



Die von ihm beschriebenen Verbindungen haben meist eine stark basische Aminogruppe. Sie bilden mit Säuren wasserlösliche, neutral reagierende Salze, eine Eigenschaft, die für die Anwendung als Arzneimittel sehr erwünscht ist. Ein Teil dieser Verbindungen zeichnet sich durch gute spasmolytische und lokalanästhetisierende Wirkung aus.

1) O.Eisleb, Ber.dtsch.chem.Ges. 74, 1433 (1941)

Als Analgeticum hat das 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylester (III) als Hydrochlorid unter dem Namen Dolantin[®] (IV), Int.Bez. Pethidin, Eingang in den Arzneischatz gefunden.



IV

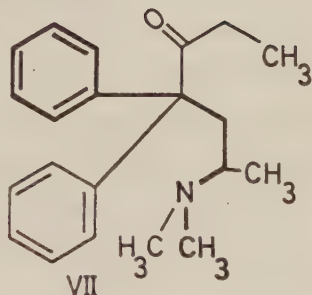
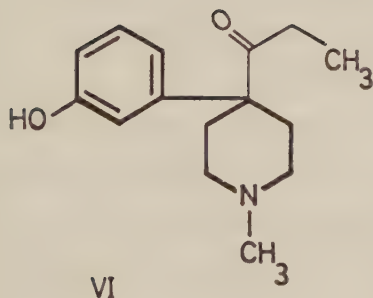
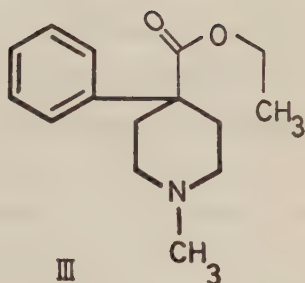
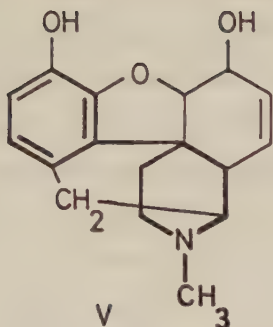
Es wurde zunächst als Atropinersatz synthetisiert, zeigte aber neben seiner spasmolytischen Wirkung auch eine morphin-ähnliche schmerzstillende. Die chemische Verwandtschaft von Molekülteilen des Dolantins (IV) und des Morphins (V) erkannte man aber erst später.

O.Schaumann²⁾ führte als erster die ähnliche Wirkung des Morphins (V) auf die Atomanordnung im 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-Teilstück mit dem quartären C-Atom zurück.

Betrachtet man die Formeln, so kann man die gleiche Anordnung dieses Teilstückes im Morphin und im Dolantin sowie dessen Derivaten, z.B. Cliradon[®] (VI) erkennen.

Das letztere soll als Analgeticum doppelt so wirksam sein wie das Morphin.

2) O.Schaumann, Pharmaz. 4, 364 (1949)



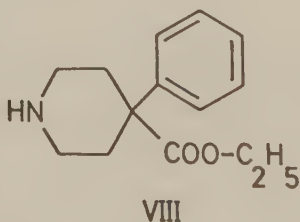
Die übrigen Atomgruppierungen des Morphins: hydrierter Isochinolinring, Phenyläthylamin und das Phenanthrengerüst kommen auch in anderen Alkaloiden vor, die jedoch keinerlei morphinähnliche analgetische Wirkung besitzen. Alle Opiumalkaloide beispielsweise enthalten den Isochinolinring, haben jedoch verschiedene Wirkungen. Später führte man die charakteristische Wirkung des Morphins auf das Vorhandensein des quartären C-Atoms und dessen Abstand von zwei C-Atomen vom basischen Stickstoff zurück. Denn durch Öffnung des Piperidinringes gelangte man zu

synthetischen Verbindungen, die ebenfalls ein quartäres C-Atom und einen basischen Stickstoff in einer Entfernung von zwei C-Atomen enthielten. Aus dieser Reihe der "Methadone" soll das Polamidon [®] (VII) aufgeführt werden.

Alle diese oben genannten Verbindungen sind stark suchterregend. Wegen dieser unerwünschten Nebenwirkung wurden die genannten Verbindungen in vielfältiger Weise variiert. Dabei gelangte man zu einer Reihe neuer wirksamer Arzneimittel.

So wurde auch die Methylgruppe im Dolantin [®] (IV) durch eine Reihe anderer Substituenten ersetzt, ohne damit zu verbesserten Produkten zu kommen³⁾.

Um zu weiteren N-substituierten Derivaten zu gelangen, sollten im folgenden Mannich-Reaktionen durchgeführt werden, wobei 4-Phenyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylester, Nordolantin (VIII), als sekundäres Amin diente.

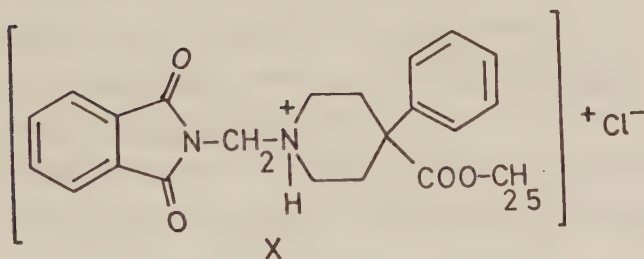
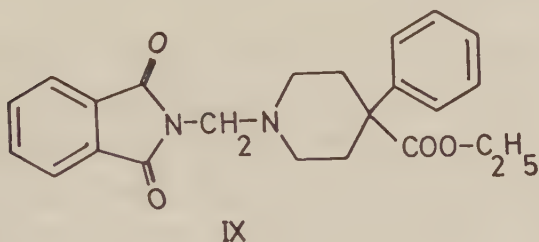


Ich führte zunächst eine Imidoalkylierung durch. Mit Phthalimid, wäßriger Formaldehydlösung und 4-Phenyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylester (VIII) entstand in

3) R.A.Hardy, Jr. u. M.G.Howell in G.d.Stevens, Analgetics, S.181 Academic Press, New York and London 1965

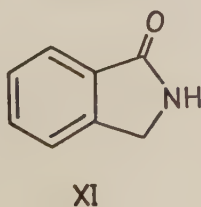
exothermer Reaktion ein dicker, voluminöser Niederschlag, der nach dem Absaugen und Umkristallisieren aus Äthanol zu dem gewünschten Produkt IX führte.

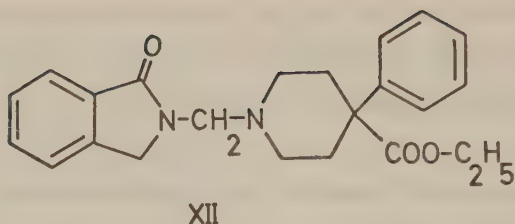
Durch Einleiten von gasförmigen Chlorwasserstoff in die ätherische Lösung von IX erhielt ich das Hydrochlorid X.



Hydroxymethylierung von Phthalimidin

Eine weitere Variation erlaubte die Verwendung von Phthalimidin (XI) als NH-acide Komponente der Mannich-Reaktion.





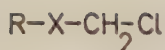
Dieses Imid stellte ich nach C.Graebe⁴⁾ durch partielle Reduktion von Phthalimid mit Zinn und Salzsäure her. Bei dieser Substanz konnte die Mannichbase XII erst nach mehrwöchigem Stehenlassen und wiederholtem Umkristallisieren in einigermaßen reiner Form erhalten werden. Deswegen versuchte ich XII über N-Chlormethyl-phthalimidin darzustellen. Von H.Böhme und Mitarbeitern⁵⁾⁶⁾ wurden in einer Reihe von Arbeiten α -halogenierte Amine, Amide und Imide (XIII) beschrieben. Sie zeichnen sich alle durch ihr reaktionsfähiges Halogenatom aus. Mit Hilfe solcher N-Chlormethylimide sollte es möglich sein, zu reineren Produkten zu gelangen.

4) C.Graebe, Liebigs Ann.Chem. 247, 291 (1888)

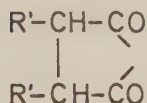
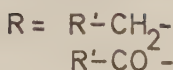
5) H.Böhme, R.Broese und F.Eiden, Chem.Ber. 92, 1258 (1959)

6) H.Böhme, R.Broese, A.Dick, F.Eiden und D.Schünemann, Chem.Ber. 92, 1599 (1959)

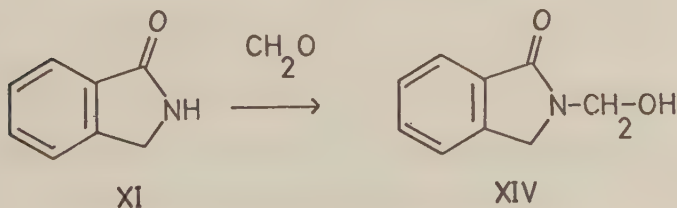
H.Böhme und G.Seitz, Arch.Pharmaz. 299, 695 (1966)



XIII



Phthalimidin (XI) mußte zunächst in die Methyrolverbindung übergeführt werden. Analog einer Vorschrift von F.Sachs⁷⁾ konnte ich das N-Hydroxymethyl-phthalimidin (XIV) durch Erwärmen einer Anschlammung des Imids mit wäßriger Formaldehydlösung erhalten. In wesentlich besserer Ausbeute gelangte ich zur Methyrolverbindung (XIV) in Analogie zu einer Patentanmeldung⁸⁾ durch Erhitzen eines Gemisches von Phthalimidin und Paraformaldehyd im Ölbad bei 140-145° C nach Zusatz von etwas Triäthylamin, wobei eine klare Schmelze entstand, welche in fast quantitativer Ausbeute nach dem Erkalten eine kristalline Substanz ergab.

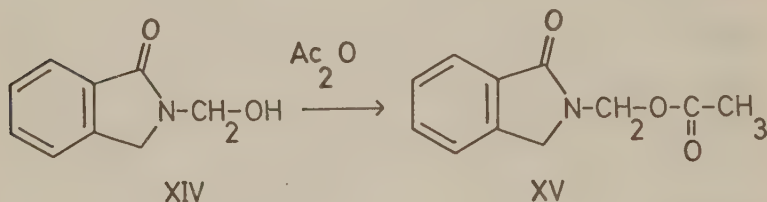


7) F.Sachs, Ber.dtsch.chem.Ges. 31, 3230 (1898)

8) Dtsch.Reichs-Pat. 164610 Kalle & Co 1905, II, 1751

Mit Chromotropsäure wurde, wie auch in den später erwähnten und zu besprechenden Methylolverbindungen bzw. deren Folgeprodukte der Formaldehyd nachgewiesen.

Die alkoholische Hydroxyl-Gruppe konnte mit Acetanhydrid nach Zusatz eines Tropfens Schwefelsäure zur O-Acylverbindung (XV) verestert werden. Ich erhielt ein Öl, welches nach kurzer Zeit erstarrte und aus Äthanol umkristallisiert werden konnte.



α-halogenierte Imide und Darstellung von N-Chlormethylphthalimidin

Es gibt mehrere Möglichkeiten, Methylolverbindungen in die entsprechenden α-Halogenamide bzw. Imide zu überführen.

F.Sachs⁹⁾ chlorierte Phthalimido-methanol mit Phosphoroxychlorid, S.Gabriel¹⁰⁾ sowie E.J.Sakellarios¹¹⁾ gelangten zu der gleichen Verbindung durch Erhitzen von Phthalimido-methanol mit rauchender Salzsäure. Wesentlich bessere

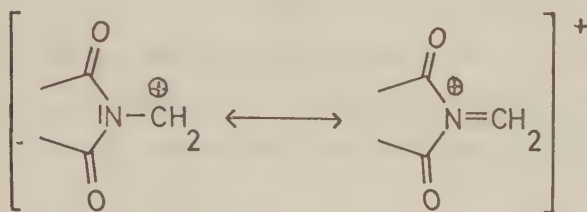
9) F.Sachs, Ber.dtsch.chem.Ges. 31, 1232 (1898)

10) S.Gabriel, Ber.dtsch.chem.Ges. 41, 242 (1908)

11) E.J.Sakellarios, J.Am.chem.Soc. 70, 2822 (1948)

Ausbeuten erzielten H.Böhme, R.Broese und F.Eiden⁵⁾ bei der Chlorierung mit Phosphor(III)-chlorid oder Phosphor(V)-chlorid.

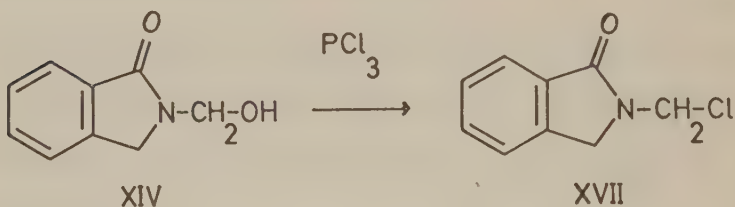
Die entstehenden N-Chlormethyl-imide bilden resonanzstabilisierte Carbonium-Immonium Ionen, wobei sich die positive Ladung über zwei Atome verteilt. Durch diese Mesomerie ist das Halogen sehr beweglich. Das freie Elektronenpaar am Imid-Stickstoff steht für die Resonanzstabilisierung wegen der benachbarten Carbonylgruppen nicht voll zur Verfügung.



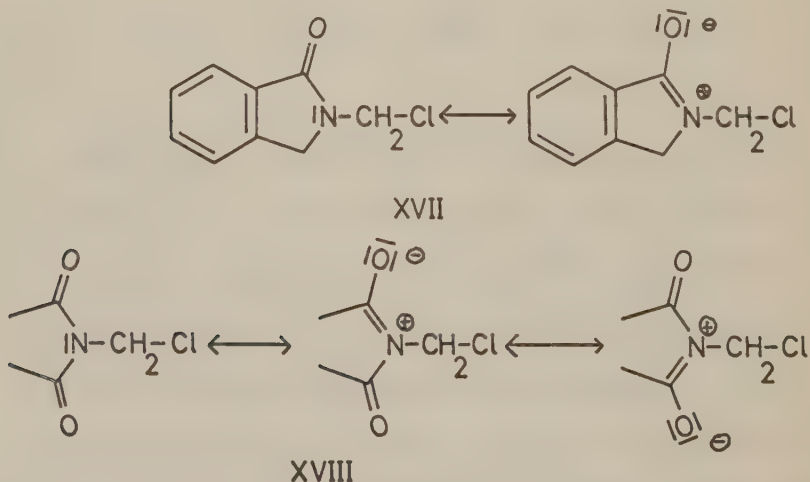
XVI

Während das von H.Böhme und Mitarbeitern dargestellte N-Chlormethyl-phthalimid⁵⁾ (XVIII) durch Ausfällen mit Eiswasser aus der ätherischen Suspension erhalten wurde, konnte ich diese Methode für die Darstellung von N-Chlormethyl-phthalimidin (XVII) nicht anwenden. Diese Verbindung erwies sich nämlich als äußerst feuchtigkeitsempfindlich. Ich tropfte frisch destilliertes Phosphor(III)-chlorid in eine Suspension von XIV in wasserfreiem Äther und erhielt beim weiteren Erhitzen des Äthers nach kurzer Zeit eine klare Lösung. Diese wurde in den Kühlschrank

gestellt, wo bald Kristallisation einsetzte. Das Produkt konnte fast analysenrein erhalten werden (XVII).

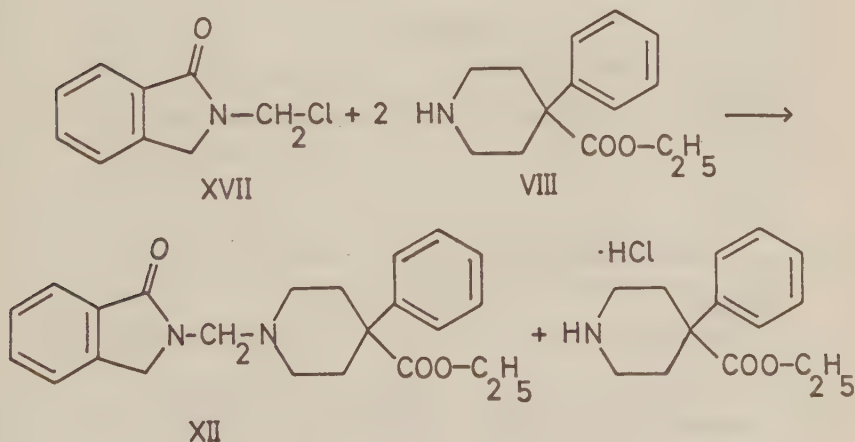


Beim so erhaltenen N-Chlormethyl-phthalimidin (XVII) ist nur eine Carbonylgruppe vorhanden, die das freie Elektronenpaar am Imid-Stickstoff zur Mesomerie beansprucht. Dieses Elektronenpaar steht also mehr der Resonanzstabilisierung des Carbinmoniums zur Verfügung als bei XVIII, wo es von zwei Carbonylgruppen zur Mesomerie beansprucht wird.

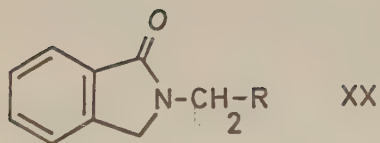


Umsetzungen von N-Chlormethyl-phthalimidin mit sekundären Aminen und CH-aciden Verbindungen

N-Chlormethyl-phthalimidin (XVII) wurde nun in wasserfreiem Acetonitril gelöst und zwei Stunden lang nach Zusatz der äquivalenten Menge Nordolantin (VIII) unter Rückfluß erhitzt. Ich erhielt jedoch nicht wie erwartet das Hydrochlorid von XII, sondern die freie Base in 50-prozent. Ausbeute. Deshalb verfuhr ich so, daß ich die doppelte Menge des sekundären Amins zugab und den Überschuß des Amins durch Alkalisieren der Mutterlauge wieder zurückgewann.



Außerdem wurden einige andere sekundäre Amine mit dem N-Chlormethyl-phthalimidin (XVII) zur Reaktion gebracht. Hierbei entstanden Basen (XIX), die auch durch Erwärmen von Imid (XI), Formaldehydlösung und sekundärem Amin nach Art einer Mannich-Kondensation erhalten werden konnten.



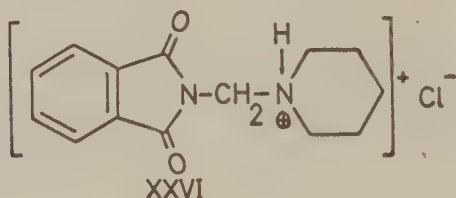
R	Sdp. (°C/Torr)	$n_D^{21^\circ}$	Schmp. (°C)	Bez.
			65-66	XX
	140 0,01	1,5460		XXI
			73 - 74	XXII
			90 - 91	XXIII
			94 - 96	XXIV
			238	XXV

Bei der Reaktion wurde stets so verfahren, daß in Acetonitril-Lösung N-Chlormethylverbindung (XVII) und das entsprechende sekundäre Amin unter Rühren tropfenweise zusammengegeben wurden. Zum Abfangen des entstehenden Chlorwasserstoffs wurde Triäthylamin zugefügt, welches als Hydrochlorid ausfiel und abfiltriert werden konnte. Die Mutterlauge ergab dann nach dem Einengen das gewünschte Reaktionsprodukt. Mit Methyljodid konnten diese in die entsprechenden Methojodide überführt werden.

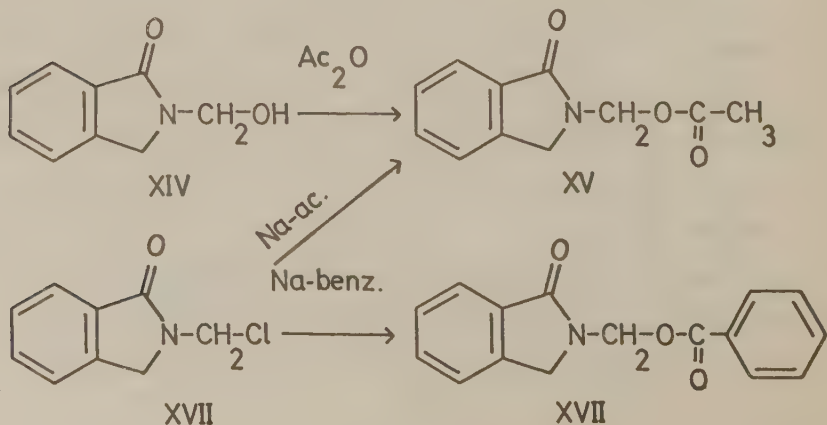
Piperidinderivate werden oft als Arzneimittel verwendet. Wie schon eingangs erwähnt, kommen dabei die leicht wasserlöslichen und neutral reagierenden Hydrochloride zur Anwendung. Um solche Hydrochloride von Aminen zu untersuchen, stellte ich zunächst das m.W. noch nicht beschriebene N-Piperidinomethyl-phthalimid-hydrochlorid (XXVI) durch Einleiten von gasförmigem Chlorwasserstoff in eine ätherische Lösung der Base her. In Wasser geschüttelt konnten nach kurzer Zeit jedoch nur Spaltprodukte erhalten werden. Das Hydrochlorid zersetzte sich sofort nach Eintragen in Wasser. Nach dem Absaugen des Niederschlags wurde dieser als Phthalimid identifiziert und in quantitativer Ausbeute erhalten, während in der Mutterlauge einmal das Chlorid-Ion durch Fällern mit Silbernitrat, sowie der Formaldehyd nach der Dimedon-Methode in 84 bzw. 80 % d.Th. erhalten wurden.

N-Piperidinomethyl-phthalimidin-hydrochlorid (XXIIIa) hingegen löste sich klar in Wasser; nach dem Alkalisieren

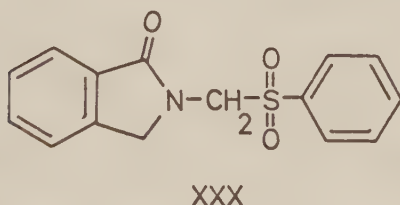
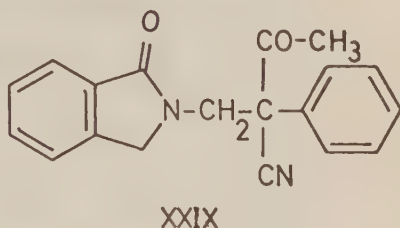
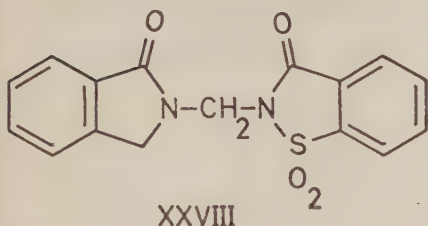
mit Kaliumhydroxid konnte die freie Base quantitativ und unzersetzt erhalten werden.



Als eine weitere Variation der Seitenkette bietet sich an, XVII mit CH-aciden Substanzen, mit carbonsauren oder auch sulfinsauren Salzen umzusetzen. Man verwendet in diesen Fällen die Alkalisalze der entsprechenden Verbindungen, wobei sich während der Umsetzung in wasserfreien Lösungsmitteln Natrium- oder Kaliumchlorid abscheidet und durch Ausschütteln mit Wasser entfernt werden kann. So konnte ich mit Natriumacetat bzw. Natriumbenzoat die entsprechenden Ester XV und XXVII isolieren, wobei die O-Acylverbindung mit dem schon erwähnten XV identisch war.



Ebenso erhielt ich kristalline Produkte bei der Umsetzung mit o-Benzoesäuresulfimid-natrium, (Saccharin [®]), mit Phenyl-acetessigsäure-nitril-natrium, sowie mit Natriumbenzolsulfinat, die aus Acetonitril bzw. Äthanol umkristallisiert XXVIII, XXIX und XXX ergaben.

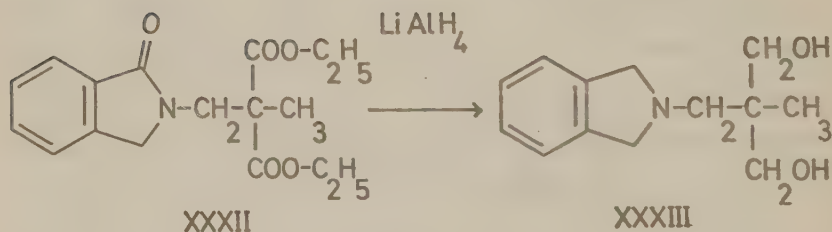
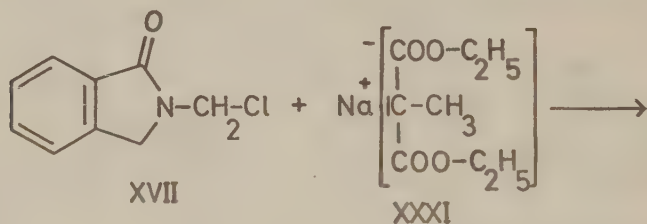


Über Malonesterverbindungen konnten H.Böhme, R.Broese und G.Driesen¹²⁾ zu pharmakologisch interessanten γ -Aminoalkoholen gelangen, die mit ihrem Isoindolingerüst Verbindungen ähnlich sind, die sich bei Hypertonie als blutdrucksenkende Substanzen wirksam erwiesen¹³⁾. Es mußte dabei von den monoalkylierten Malonestern ausgegangen werden, also von solchen, die nur noch ein acides H-Atom aufwiesen. N-Chlormethyl-phthalimidin (XVII) reagierte mit

12) Arch.Pharmaz. 292, 677 (1959)

13) L.M.Rice und C.H.Grogan, J.med.pharm.Chem.6, 802 (1963)

dem Natriumsalz des Methylmalonsäure-diäthylesters (XXXI) unter Abscheidung von Natriumchlorid, und es konnte Methylphthalimidinomethyl-malonsäure-diäthylester (XXXII) gewonnen werden.

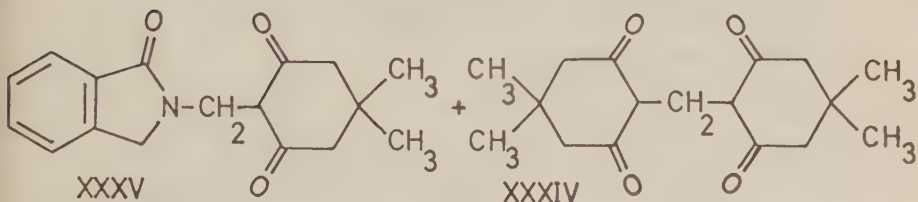
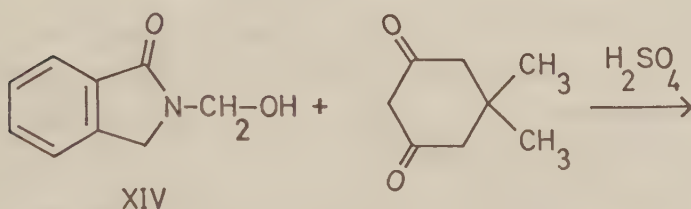


Mit Lithiumaluminiumhydrid konnte ich XXXII in ätherischer Lösung reduzieren und gelangte dabei zu 2-Methyl-2(iso-indoliny-methyl)-1,3-propandiol (XXXIII)¹²⁾. Der Schmelzpunkt dieser schon bekannten Substanz stimmte mit authentischem Material überein, der Mischschmelzpunkt ergab keine Depression.

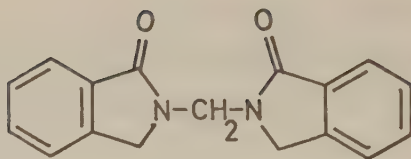
Hellmann und Mitarbeiter¹⁴⁾ kondensierten Phthalimidomethanol mit Dimedon in konzentrierter Schwefelsäure und erhielten 74 % d.Th. Phthalimidomethyl-dimedon.

14) H.Hellmann, G.Aichinger und H.-P.Wiedemann, Liebigs Ann.Chem. 626, 38 (1959)

Beim Versuch, Phthalimidino-methanol (XIV) mit Dimedon zu kondensieren, erhielt ich jedoch zunächst nur Methylen-bis-dimedon (XXXIV). Erst nach längerem Stehenlassen der Mutterlauge hatten sich große Kristalle gebildet, die sich als die gesuchte Verbindung erwiesen und nach dem Umkristallisieren in 70-prozent. Ausbeute Phthalimidinomethyl-dimedon (XXXV) ergaben.



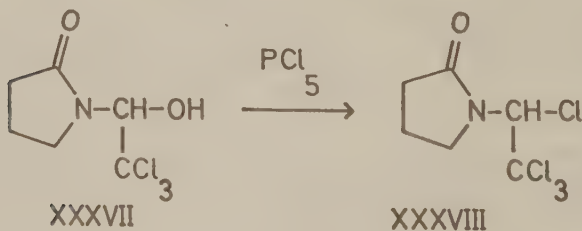
Versuchte ich XIV in gleicher Weise mit Monoalkyl-malon-säure-diäthylester umzusetzen, so erhielt ich eine Substanz, deren Bruttoformel auf Grund der CHN-Analyse auf Bis-phthalimidino-methan (XXXVI) schließen ließ. Ich stellte dann XXXVI aus der Methylolverbindung in konzentrierter Schwefelsäure her und konnte bei dem erhaltenen Produkt die gleichen Eigenschaften feststellen. Der Mischschmelzpunkt ergab keine Depression.



XXXVI

Umsetzung von Phthalimidin mit Chloral

Umsetzungen von Chloral mit Formamid, Benzamid und Pyrrolidon gelangen H.Böhme, F.Eiden und D.Schünemann¹⁵⁾. Die alkoholische Gruppe in XXXVII konnte dann mit Phosphor(V)-chlorid chloriert werden, wobei Verbindungen entstanden, die wegen ihres einen reaktionsfähigen Chloratoms interessant waren (XXXVIII); die anderen drei Chloratome waren hingegen fest gebunden.

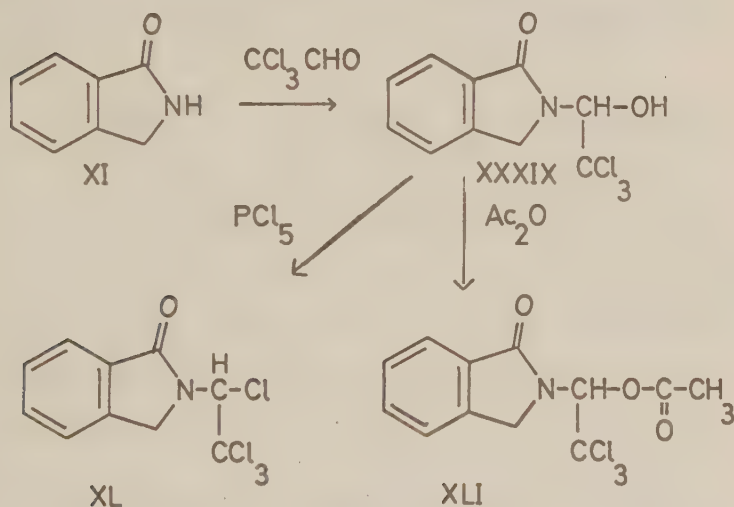


Ähnliche Umsetzungen führte auch schon F.Feist¹⁶⁾ durch. Ich erhitzte Phthalimidin (XI) mit Chloral in Acetonitril unter Rückfluß, wobei sich aus der stark violett gefärbten Lösung beim Erkalten eine ebenfalls violett gefärbte,

15) Arch.Pharmaz. 294, 307 (1961)

16) Ber.dtsch.chem.Ges. 47, 1173 (1914)

kristalline Substanz abschied, aus der nach Kochen in Acetonitril mit Kohle das gewünschte N-(α -Hydroxy- β,β,β -trichloräthyl)-phthalimidin (XXXIX) in farblosen Kristallen gewonnen werden konnte. Beim Erwärmen von XXXIX mit Acetanhydrid und katalytischen Mengen konzentrierter Schwefelsäure konnte ich den Ester XLI erhalten. Das IR-Spektrum ließ deutlich die erwarteten Banden für die Carbonyl- und Estergruppe erkennen.



Ich erwärmte nun IXL mit Phosphor(V)-chlorid in ätherischer Suspension. Dabei wurde die OH-Gruppe durch Chlor ersetzt, und ich erhielt eine ätherlösliche Substanz, welche nach dem Einengen auskristallisierte und aus Äthanol umkristallisiert werden konnte (XLI). Man kann auf Grund der Ähnlichkeit mit dem Molekül des DDT bei derartigen Verbindungen insektizide Wirksamkeit vermuten.

Schließlich wurde das N-(α,β,β,β -Tetrachlor-äthyl)-phthalimidin (XLI) analog einer Vorschrift von H.Böhme, H.-D.Lohmeyer und J.Wickop¹⁷⁾ mit Natriummethylat-Lösung behandelt. Dabei wurde ein Mol HCl abgespalten, und es konnte N-(α,β,β -Trichlor-vinyl)-phthalimidin (XLII) als gut kristallisierbare Substanz erhalten werden.

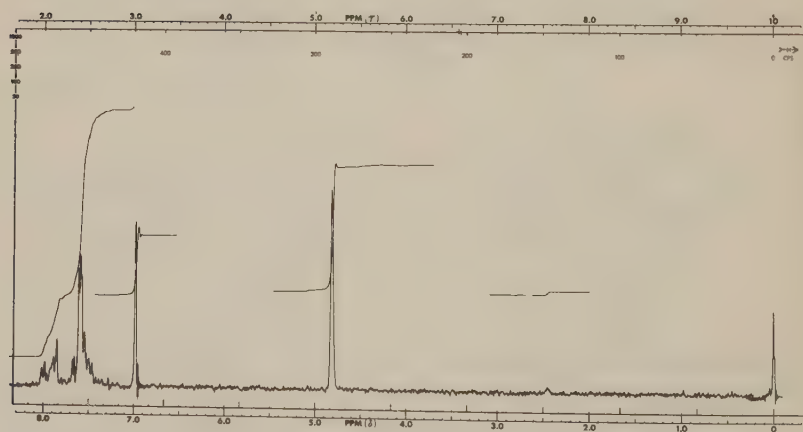
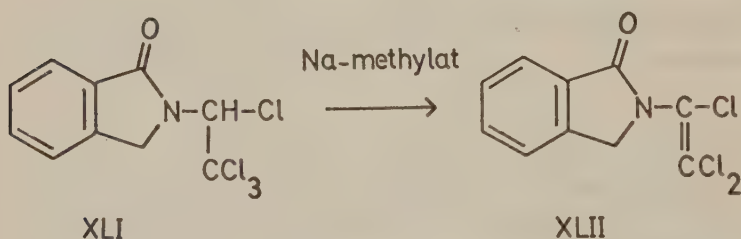


Abb. 1 NMR-Spektrum von N-(α,β,β,β -Tetrachlor-äthyl)-phthalimidin (XLI) (gemessen in Deuteriochloroform gegen Tetra-methylsilan als inneren Standard,,

17) Liebigs Ann.Chem. 587, 51 (1954)

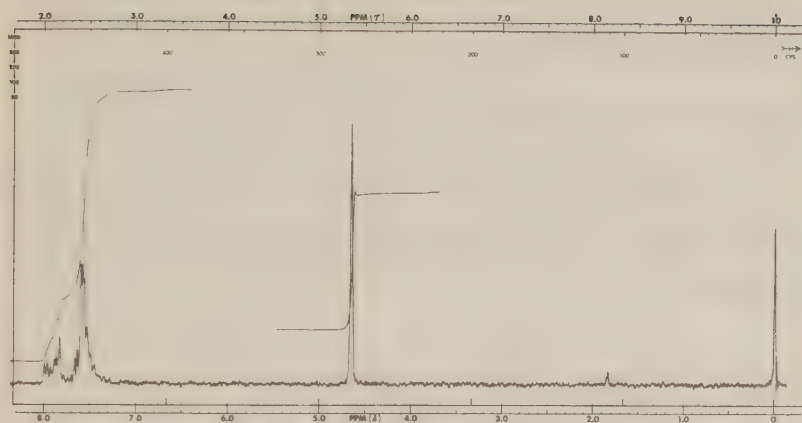
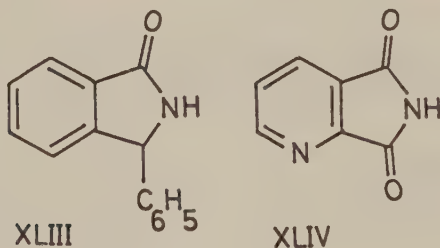


Abb. 2 NMR-Spektrum von N-(α,β,β -Trichlor-vinyl)-phthalimidin (XLII) (gemessen in Deuteriochloroform gegen Tetra-methylsilan als inneren Standard).

Die Struktur der Verbindung XLII konnte an Hand des NMR-Spektrums bewiesen werden. Abb. 1 zeigt das Kernresonanzspektrum der Verbindung XLI. Die Signale der vier Protonen des Benzolrestes liegen zwischen $\delta = 7,30$ ppm und $\delta = 8,00$ ppm. Das Signal bei $\delta = 7,00$ ppm kann auf Grund des Vergleichs mit dem NMR-Spektrum der Substanz XLII (Abb. 2) dem Proton der Chlormethylgruppe zugeordnet werden; dieses Signal fehlt im Spektrum von XLII (Abb. 2). Das Signal der beiden Protonen der Methylengruppe des Imidringes liegt bei $\delta = 4,82$ ppm bei XLI bzw. $\delta = 4,65$ ppm bei XLII.

Chlormethylierung von Phenyl-phthalimidin und dessen
weitere Umsetzungen

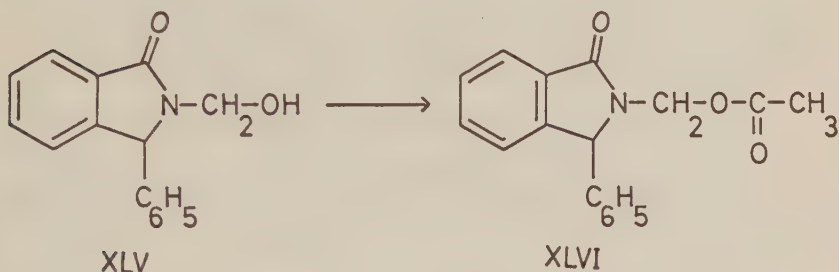
Nachdem die Umsetzungen von N-Chlormethyl-phthalimidin (XVII) mit NH- und CH-aciden Verbindungen allgemein gut durchführbar waren, habe ich ähnliche Versuche mit Phenyl-phthalimidin (XLIII) sowie mit Chinolinsäure-imid (XLIV) gemacht.



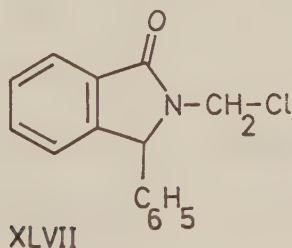
Die Reaktionen von XLIII mit Chloral führten nicht zu dem erwarteten Produkt, dem Analogen von XXXIX. Statt dessen wurde unverändertes Imid (XLIII) zurückgewonnen. Ein Grund hierfür könnte die sterische Anordnung sein. Die Betrachtung eines Kalottenmodells lehrt, daß die drei Chloratome und der C₁-Phenylring bzw. das Sauerstoffatom keinen Platz haben.

Mit Formaldehyd trat erst Reaktion ein, wenn das Imid in wenig Dimethylformamid in der Wärme gelöst und in kleinen Anteilen eine wäßrige Lösung des Aldehyds zugegeben wurde. Nach Zusatz von Triäthylamin und später von kaltem Wasser konnte die Verbindung (XLV) quantitativ ausgefällt und

aus Toluol umkristallisiert werden. Mit Acetanhydrid entstand in glatter Reaktion nach Zugabe von konz. Schwefelsäure das Acetat (XLVI).

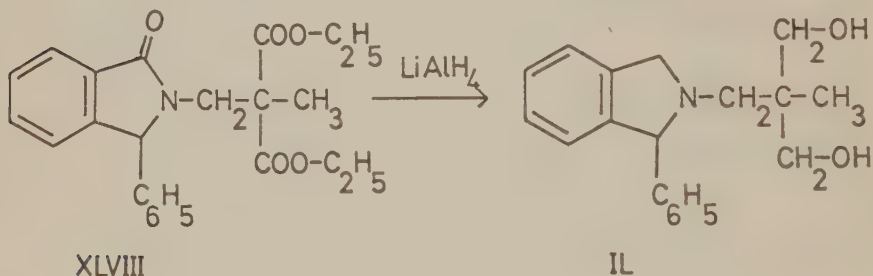


Die Chlorierung der Hydroxyl-Gruppe mit Phosphor(III)-chlorid verlief wie erwartet zu der N-Chlormethylverbindung XLVII, welche ebenfalls wie das analoge N-Chlormethylphthalimidin (XVII) an der Luft schnell hydrolysiert wurde.

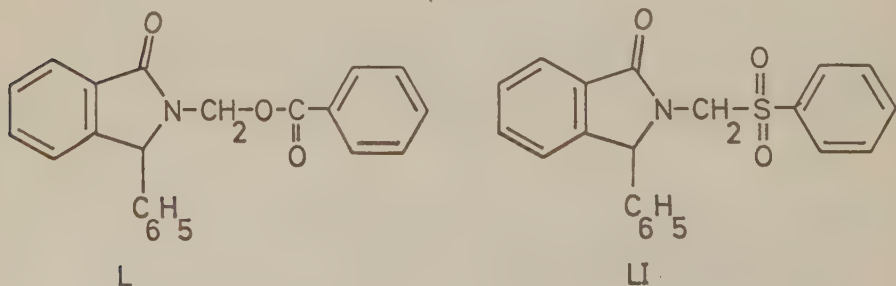


Diese N-Chlormethylverbindung wurde mit dem Natriumsalz des Methylmalonsäure-diäthylesters in Acetonitril umgesetzt. Nach mehrstündigem Erhitzen konnte ein Öl isoliert werden, welches bald kristallin wurde und aus Ligroin umkristallisiert werden konnte (XLVIII). Dieses wurde dann in schon beschriebener Weise mit überschüssigem Lithiumalanat in

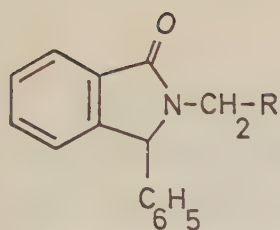
ätherischer Lösung reduziert. Es wurde wieder ein Öl erhalten, welches im Feinvakuum destillierbar war. Nach monatelangem Aufbewahren im Kühlschrank erstarrte es; aus Ligroin wurden farblose Nadeln des 2-Methyl-2(phenylisindoliny-methyl)-propandiol(1,3) (IL) erhalten.



Ebenso konnte aus der N-Chlormethyl-Verbindung mit Natriumbenzoat die Benzoylverbindung L sowie mit Natriumbenzolsulfonat das Sulfon LI gewonnen werden.



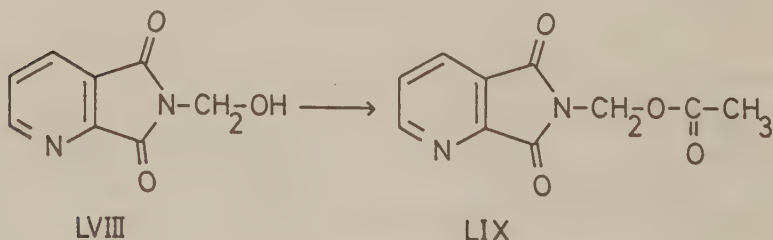
Wie beim Phthalimidin ließen sich einige Mannich-Basen herstellen, die in der folgenden Tabelle aufgeführt sind:



R	Sdp. (°C/Torr)	$n_D^{25^\circ}$	Schmp. (°C)	Bez.
			120 -121	LII
	140-145 0,02	1,5773		LIII
			112	LIV
			100-103	LV
			114 -115	LVI
			247-248	LVII

Versuche mit Chinolinsäure-imid

Chinolinsäure-imid (XLIV) zeigt in seinem Verhalten große Ähnlichkeit mit dem Phthalimid¹⁸⁾¹⁹⁾. Da die nach Vorschrift von F.Sucharda²⁰⁾ hergestellte Substanz auch durch mehrmaliges Umkristallisieren nicht rein zu erhalten war, löste ich entweder in Kalilauge und fällte mit Salzsäure wieder aus, oder filtrierte eine Lösung der unsauberen Substanz in Dimethylformamid über eine Säule mit neutralem Aluminiumoxid (Aluminiumoxid Woelm neutral, Aktivitätsstufe I zur Chromatographie) und erhielt nach dem Einengen ein farblores Pulver. Der Versuch, Chinolinsäure-imido-methanol (LVIII) durch Schmelzen des Imids mit Paraformaldehyd darzustellen, gelang mir nicht; es trat bei höherer Temperatur der charakteristische Geruch nach Pyridin auf.



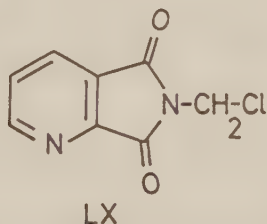
Glatt gelang jedoch die Kondensation in heißer, wäßriger Formaldehydlösung; beim Abkühlen der Lösung in Eis-Kochsalz-Gemisch fiel eine kristalline Substanz aus, die nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 153° C schmolz. Während

18) A.Philips, Liebigs Ann.Chem. 288, 253 (1895)

19) C.Engler, Ber.dtsch.chem.Ges. 27, 1784 (1894)

20) E.Sucharda, Ber.dtsch.chem.Ges. 58, 1727 (1925)

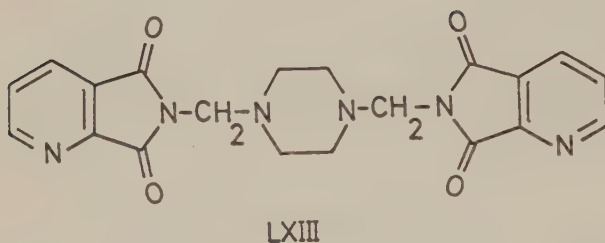
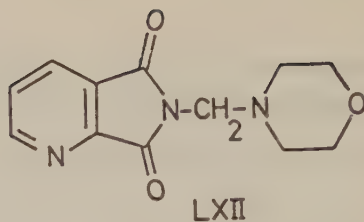
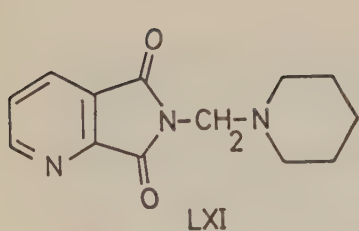
mit Acetanhydrid die Acetylierung von LVIII zu N-Acetoxy-methyl-chinolinsäure-imid (LIX) gelang, war es mir nicht möglich, eine Chlorierung der Hydroxylgruppe durchzuführen. In Äther, Tetrahydrofuran oder anderen Lösungsmitteln erhielt ich zwar nach dem Versetzen der mit Phosphor(III)-chlorid oder Phosphor(V)-chlorid zur Reaktion gebrachten Hydroxymethylverbindung mit Petroläther einen amorphen Niederschlag einer sehr hygroskopischen Substanz; diese lieferte jedoch keine definierbaren Analysenergebnisse und ergab beim Versuch, Umsetzungsprodukte zu erhalten, nur braune Schmierer, die ich nicht weiter aufarbeiten konnte.



Eine weitere Möglichkeit, N-Chlormethyl-chinolinsäure-imid (LX) darzustellen, sollte die Spaltung von Aminen mit einem Säurechlorid sein, analog der Darstellung von N-Chlormethyl-phthalimid aus Morpholinomethyl-phthalimid mit Acetylchlorid²¹⁾.

Zu diesem Zweck stellte ich nach Art einer Mannich-Kondensation folgende Basen als kristalline Substanzen dar:

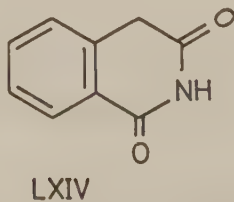
21) K.Hartke, Dissertation Marburg 1959

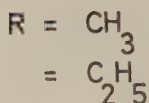
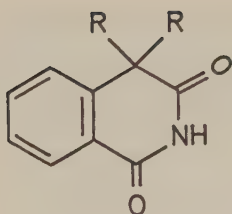


Versuche der Spaltung dieser Verbindungen mit Acetylchlorid führten jedoch nicht zu den gewünschten Produkten.

Hydroxy- und Chlormethylierung von Homophthalsäure-imiden

Homophthalsäure-imid (LXIV), das Homologe des Phthalimids, unterscheidet sich von diesem durch eine Methylengruppe, deren H-Atome sauer reagieren, einmal durch den Einfluß des benachbarten Phenylringes, zum anderen durch die elektronenziehende Wirkung der Carbonylgruppe.

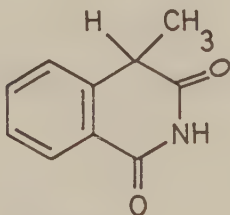




LXVII

LXVIII

Zunächst sollten einfach alkylierte Produkte in die N-Methylol-Verbindung überführt werden. Aber auch bei dem nach S.Gabriel²⁵⁾ hergestellten Monomethyl-homophthal-säure-imid (LXIX) führten die Versuche zu undefinierbaren Produkten bzw. zu gelben Schmierem.



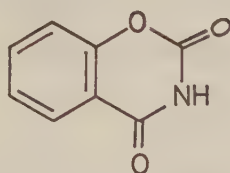
LXIX

Dialkylierte Produkte scheinen in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse, da, wie A.Lumière und F.Perrin²⁶⁾ berichteten, 4,4-Diäthyl-homophthal-säure-imid (LXVIII) hypnotische Eigenschaften zeigte. Ferner sei hier noch das 2,4-Dioxo-3,4-dihydro-(1,3)-benzoxazin (LXX) erwähnt, dessen strukturelle Verwandtschaft mit LXVIII den Abbildungen zu entnehmen ist. Es hat unter dem Namen Ruhmal[®]

25) Ber.dtsch.chem.Ges. 20, 2499 (1887)

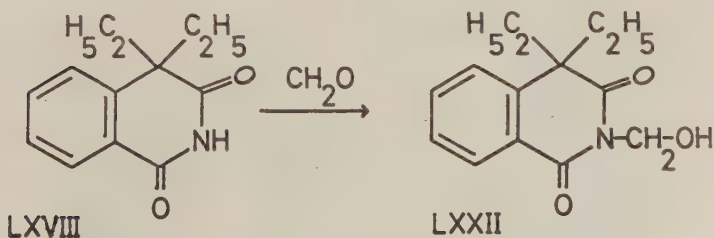
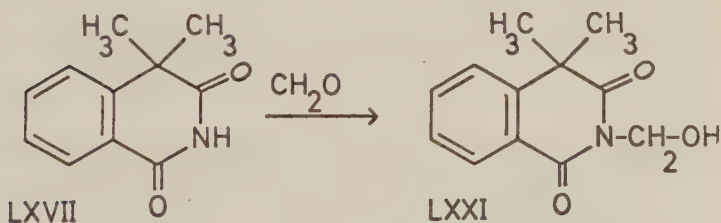
26) A.Lumière und F.Perrin, C.R.hebd.Séances Acad.Sci. 171, 638 (1920)

als Sedativum Eingang in den Arzneischatz gefunden²⁷⁾.



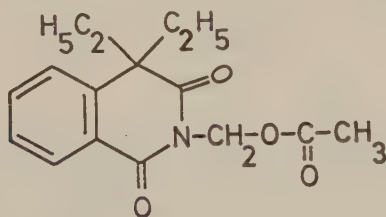
LXX

Erwärmte ich LXVII bzw. LXVIII mit Formaldehydlösung auf dem Wasserbad, so bildete sich nach Zusatz von wenig Triäthylamin ein gelbes Öl, das sich auf dem Boden absetzt. Nach dem Abgießen der überstehenden Flüssigkeit trat bald Kristallisation ein, am ehesten beim Aufgießen auf einen Tonteller. Aus wenig Isopropanol konnte ich dann die beiden N-Hydroxymethylverbindungen LXXI und LXXII gewinnen.



27) Pharmazeutische Stoffliste, Bearb.u.herausgeg.vom Arzneibüro der ABDA, Werbe- und Vertriebsgesellschaft Deutscher Apotheker m.b.H. Frankfurt, 4.Auflage S.626

Auf üblichem Wege konnte weiter aus N-Hydroxymethyl-4,4-diäthyl-homophthalsäure-imid (LXII) mit Acetanhydrid das Acetat (LXXIII) hergestellt werden.



LXXIII

Die beiden Methylolverbindungen waren gut in Äther löslich. In Äther gab ich LXXI und LXXII mit äquivalenten Mengen Phosphor(V)-chlorid zusammen und erhielt nach kurzer Zeit klare Lösungen, aus denen sich nach dem Einengen bald Kristalle abschieden, welche aus Äthanol umkristallisiert werden konnten. Daß eine Umsetzung im erwarteten Sinne eingetreten war, ließ das IR-Spektrum vermuten. Abb.3 zeigt,

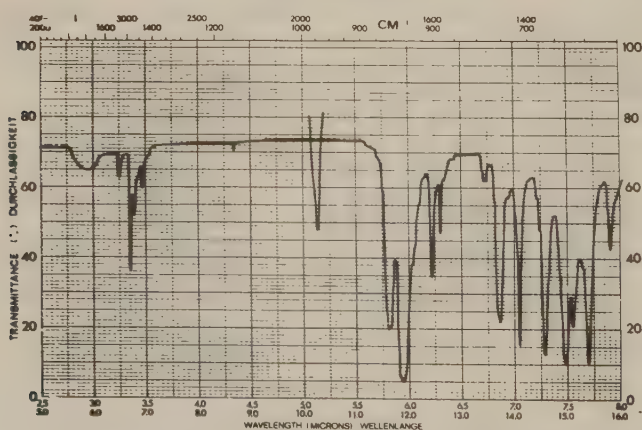


Abb. 3 IR-Spektrum von N-Chlormethyl- 4,4-dimethyl-homophthalsäure-imid (LXXIV) (KBr)

daß im Bereich der OH-Bande keine Absorption eingetreten war, während beim Ausgangsprodukt eine solche bei 3509 cm^{-1} ($2,85\text{ }\mu$) deutlich zu erkennen ist, die der primären Hydroxylgruppe zuzuordnen ist (Abb.4). Überraschenderweise konnte

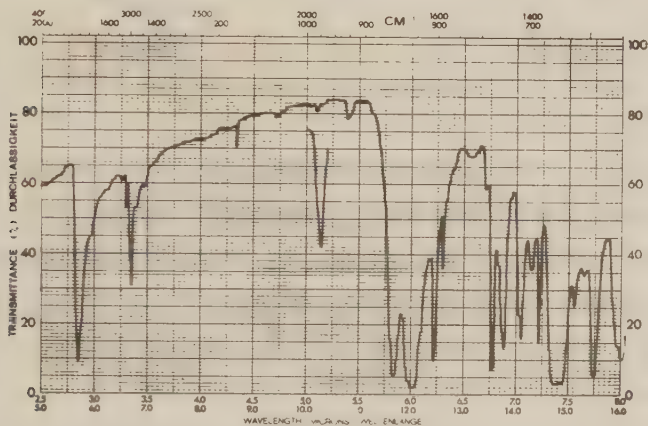
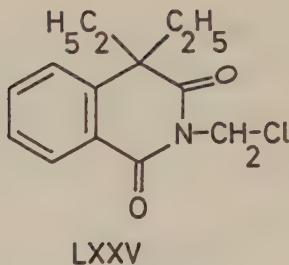
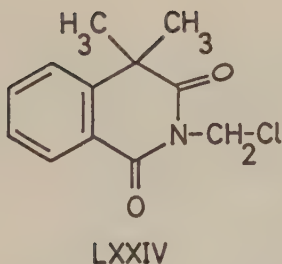


Abb. 4 IR-Spektrum von N-Hydroxymethyl- 4,4-dimethylhomophthalsäure-imid (LXXI) (KBr)

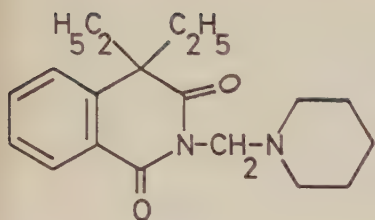
das Halogen erst nach Aufschluß mit Natrium mit Silbernitrat nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu anderen N-Chlormethylamiden bzw. -imiden, die mit Wasser leicht hydrolysieren, konnte diese Substanz mehrmals aus Äthanol umkristallisiert werden. Die Elementaranalyse bestätigte das Vorliegen von LXXIV und LXXV. Zu dem gleichen Produkt (LXXV) führte auch die Reaktion von LXXII mit Thionylchlorid.



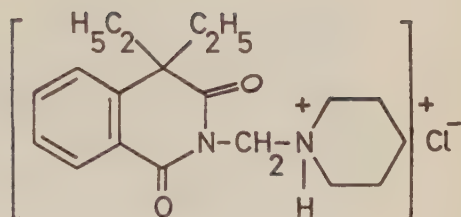
In einer kürzlich erschienenen Arbeit über Isochinoline ⁺) wird über die Chlorierung von α,α -Dimethyl-homophthalsäureimid mit Phosphoroxychlorid zu 1-Chlor-3-chlormethyl-4-methyl-isochinolin berichtet. Das dabei veröffentlichte IR-Spektrum von N, α,α -Trimethyl-homophthalsäureimid entspricht dem von mir aufgenommenen IR-Spektrum von N-Chloromethyl- 4,4-dimethyl-homophthalsäureimid (s.Abb. 3). Eine Chlorierung von LXXI im Sinne der dort angeführten Weise erscheint nicht eingetreten zu sein, da im Spektrum (Abb. 3) die Carbonylbanden zu erkennen sind.

In trockenem Acetonitril gelöst, reagierte LXXV mit Piperidin zu N-Piperidinomethyl- 4,4-diäthyl-homophthalsäureimid -hydrochlorid (LXXVII). Die freie Base LXXVI konnte durch einfache Mannich-Kondensation aus Imid, Formaldehyd-lösung und Piperidin als farbloses, im Feinvakuum destillierbares Öl gewonnen werden. Durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die ätherische Lösung von LXXVI entstand wieder das Hydrochlorid, welches mit dem auf anderem Wege gewonnenen LXXVII identisch war.

⁺) F.-H.Marquard und M.D.Nair, *Helv.Chim.Acta* 50, 1469 (1967)

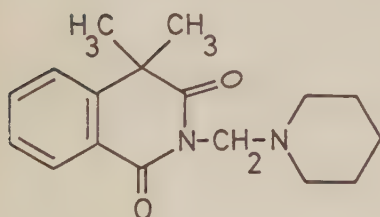


LXXVI

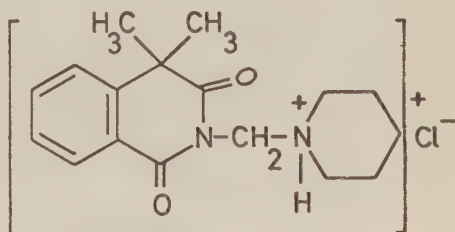


LXXVII

Im Gegensatz dazu stellte das entsprechende N-Piperidino-methyl-(4,4-dimethyl-homophthalsäure-imid) (LXXVIII) eine kristalline Substanz mit dem Schmelzpunkt von 97 - 99° C dar; auch hier konnte das Hydrochlorid (LXXIX) erhalten werden.

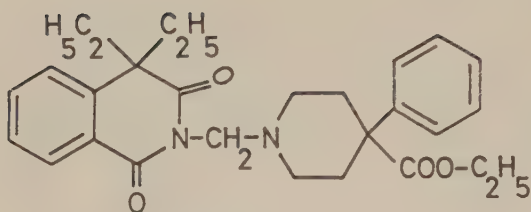


LXXVIII



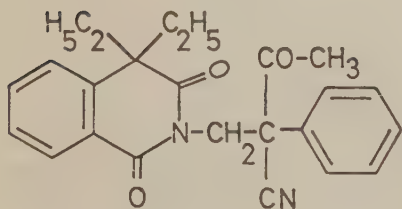
LXXIX

Eine pharmakologisch interessante Verbindung sollte auch das Reaktionsprodukt aus N-Chlormethyl-4,4-diäthyl-homophthalsäure-imid (LXXV) mit Nordolantin (VIII) ergeben. Es konnte durch Umsetzung von LXXV und VIII in wasserfreiem Acetonitril in kristalliner Form gewonnen werden (LXXX).

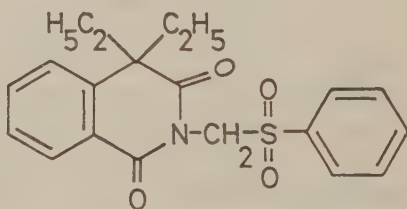


LXXX

Um zu einer weiteren Variation der Seitenkette zu gelangen, wurden Umsetzungen von LXXV mit Phenyl-acetessigsäurenitril-natrium und benzolsulfinsäurem Natrium durchgeführt. Sie führten zu den Produkten LXXXI und LXXXII.

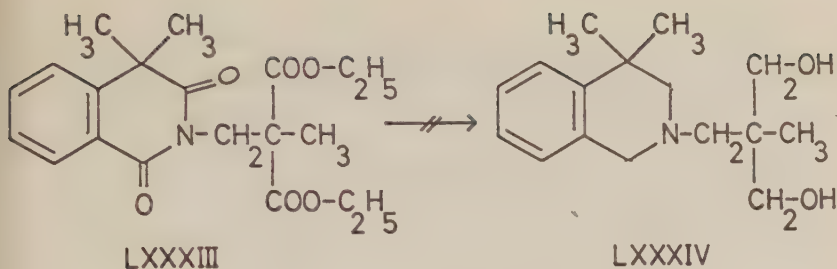


LXXXI



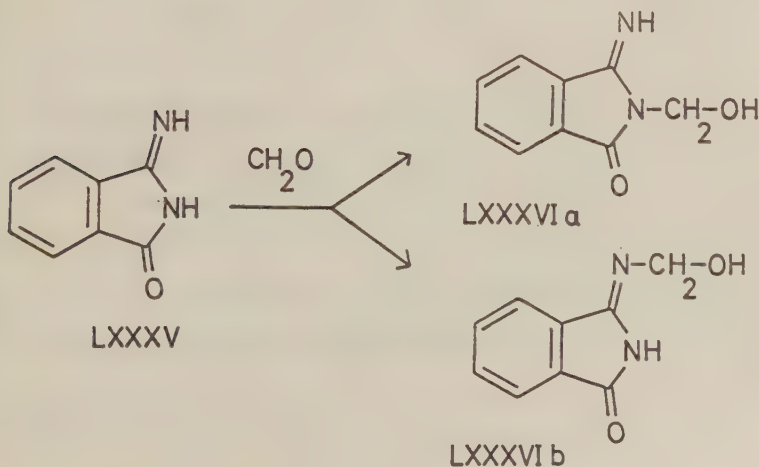
LXXXII

Nachdem die Synthese von Isoindolin und Phenyl-isoindolin durch Reduktion von XXXII und XLVIII mit Lithiumaluminiumhydrid gelungen war, sollte Methyl-(4,4-dimethyl-homophthal-säure-imidomethyl)-malonsäure-diäthylester (LXXXIII), welches ich durch Synthese von LXXXV und dem Natriumsalz des Monomethyl-malonsäure-diäthylesters in kristalliner Form erhalten konnte, durch Reduktion mit Lithiumalanat in das entsprechende Diol des Tetrahydro-isoquinolin überführt werden. Es war mir jedoch nicht möglich, ein einheitliches Reaktionsprodukt zu isolieren.



Strukturbeweis von N-Hydroxymethyl-3-imino-phthalimidin
sowie dessen Chlorierung

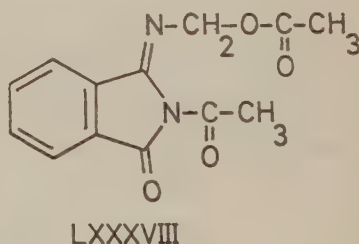
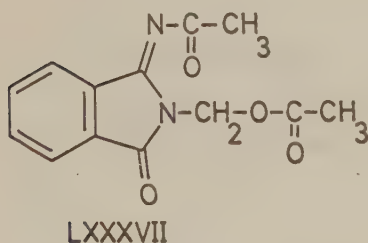
A. Braun und J. Tcherniac²⁸⁾ erhitzen 3-Imino-phthalimidin (LXXXV) mit Formaldehydlösung und erhielten eine Hydroxymethyl-verbindung (LXXXVI). Das Analysenergebnis deutete darauf hin, daß nur eine Hydroxymethylgruppe vorhanden war. Die Frage, ob diese am Imid-Stickstoff (LXXXVIa) oder am Imin-Stickstoff (LXXXVIb) stand, blieb offen.



28) A. Braun und J. Tcherniac, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 2709 (1907)

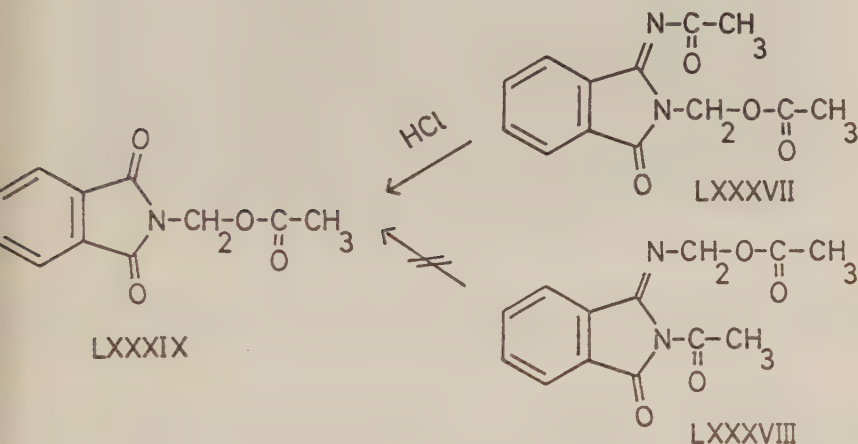
Beim Nacharbeiten konnte ich die Methylolverbindung ebenfalls gewinnen; es gelang mir jedoch nicht, eine zweifach substituierte Verbindung zu erhalten. Ich versuchte nun, die Struktur des Monosubstitutionsproduktes aufzuklären. Beim Erwärmen des 3-Imino-phthalimidins (LXXXV) mit verdünnter Salzsäure entstand Phthalimid, ebenso aus der Methylolverbindung (LXXXVI). Ich versuchte deshalb, die Methylolgruppe durch Acetylierung zu stabilisieren, um anschließend durch Hydrolyse zum entsprechenden Phthalimid- oder Imino-Derivat zu gelangen.

Beim Kochen der Methylolverbindung (LXXXVI) mit Acetanhydrid erhielt ich ein kristallines Diacetat, für das noch zwei Strukturen, nämlich LXXXVII sowie LXXXVIII möglich sind.



Eine Entscheidung sollte die Hydrolyse bringen. Beim Erwärmen des Diacetats LXXXVII oder LXXXVIII mit verdünnter Salzsäure und anschließendem raschen Abkühlen in Eis fiel ein Niederschlag aus, der aus Äthanol umkristallisiert werden konnte. Formaldehyd konnte mit Chromotropsäure nachgewiesen werden. Der Schmelzpunkt sowie die Analyse stimmten mit dem schon beschriebenen N-Acetoxyethyl-

phthalimid²⁹⁾ (LXXXIX) überein. Der Mischschmelzpunkt mit der auf anderem wege²⁹⁾ hergestellten Substanz (LXXXIX) ergab keine Depression.



Danach scheint die Hydroxymethylierung am Imid-Stickstoff stattgefunden zu haben (LXXXVIIa). Einen weiteren Beweis bringt der Vergleich der IR-Spektren.

Das IR-Spektrum von LXXXVII (Abb.5) sollte die Banden der Amidcarbonyl-, Acetylcarbonyl-, Estercarbonyl- sowie der $\text{C}=\text{N}$ Gruppe erkennen lassen. Diese liegen alle sehr dicht zusammen. Deshalb sollen die Spektren der Ausgangssubstanzen als Modelle herangezogen werden. Abb. 6 zeigt das Spektrum der N-Hydroxymethyl-Verbindung: bei 1730 cm^{-1} ($5,78 \mu$) liegt die Carbonylbande und bei 1653 cm^{-1} ($6,05 \mu$)

29) F.Sachs, Ber.dtsch.chem.Ges. 31, 3233 (1898)

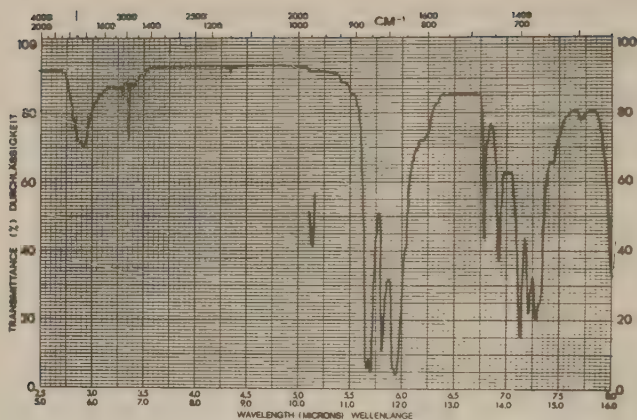


Abb. 5 IR-Spektrum von N-Acetoxymethyl-3-acetylphthalimidin (LXXXVII) (KBr)

die Bande der C=N Doppelbindung sowie zwischen 3448 cm^{-1} ($2,90\text{ }\mu$) und 3125 cm^{-1} ($3,20\text{ }\mu$) die Bande, die der NH und OH Gruppe zuzuordnen sind. Im Spektrum des noch zu besprechenden Sulfons XCIV (Abb.7) können die Banden bei

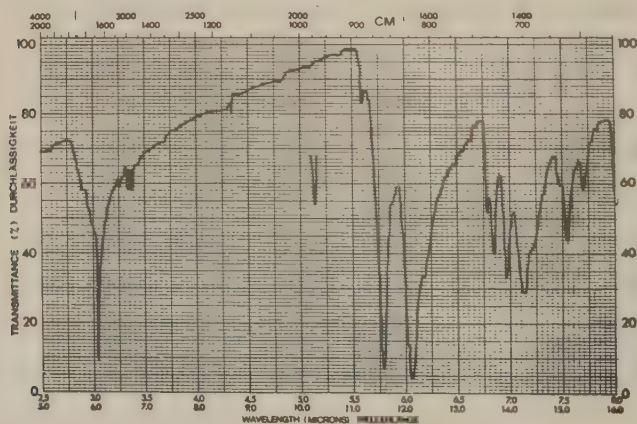
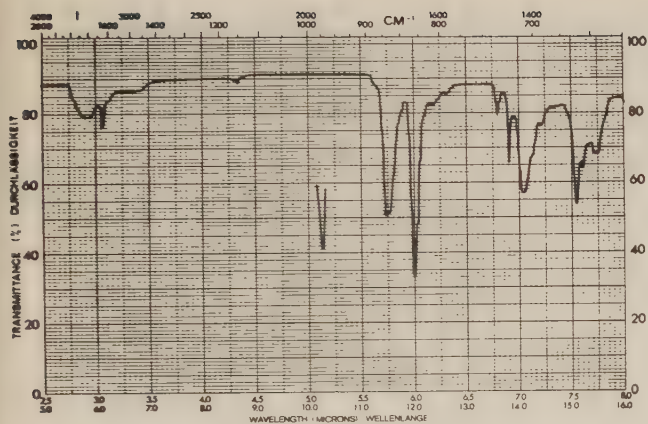
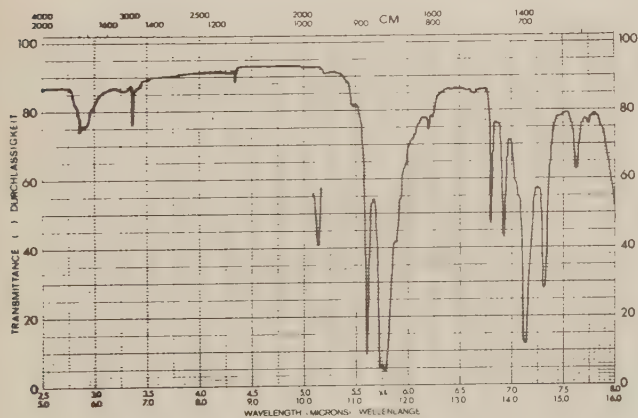


Abb. 6 IR-Spektrum von N-Hydroxymethyl-3-imino-phthalimidin (LXXXVI a) (KBr)



b. 7 IR-Spektrum von N-Phenylsulfonylmethyl-3-imino-phthalimidin (XCIV) (KBr)



b. 8 IR-Spektrum des Hydrolyseproduktes von (LXXXVII) (KBr)

bei 1742 cm^{-1} ($5,74 \mu$) sowie bei 1742 cm^{-1} ($5,74 \mu$) ebenfalls der Carbonylgruppe bzw. der C=N Doppelbindung zugeordnet werden.

Im Spektrum des Hydrolyseproduktes LXXXIX (Abb.8) fällt sofort das Fehlen der Bande bei 1667 cm^{-1} ($6,00\text{ }\mu$) auf, während eine zusätzliche scharfe Bande bei 1786 cm^{-1} ($5,60\text{ }\mu$) auftritt.

Zum Vergleich hierzu wurde das Phthalimid³⁰⁾ herangezogen (Abb. 9), welches ebenfalls fast an der gleichen Stelle bei 1779 cm^{-1} ($5,62\text{ }\mu$) sowie bei 1761 cm^{-1} ($5,68\text{ }\mu$) und 1745 cm^{-1} ($5,73\text{ }\mu$) (Abb. 9) bzw. 1745 cm^{-1} ($5,73\text{ }\mu$) und 1730 cm^{-1} ($5,78\text{ }\mu$) (Abb. 8) Absorption zeigt. Die Ester-carbonylbande in Abb. 8 scheint sich mit den Carbonylbanden des Imids bei 1745 cm^{-1} - 1730 cm^{-1} ($5,73\text{ }\mu$ - $5,78\text{ }\mu$) zu überlagern, sieht man von der geringen Aufspaltung in Abb. 8 ab.

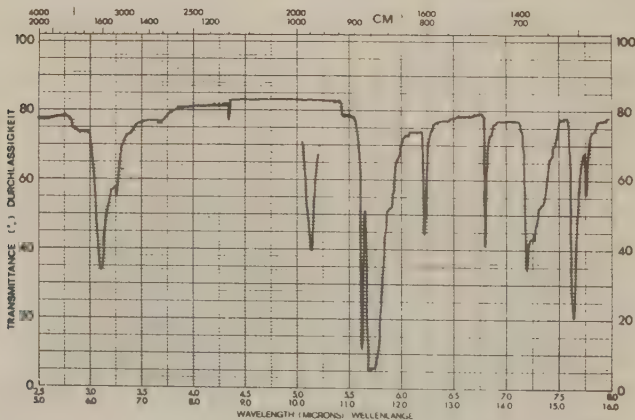


Abb. 9 IR-Spektrum von Phthalimid (KBr)

30) K.Nakanishi, Infrared Absorption Spectroscopy
S.172 (1964)

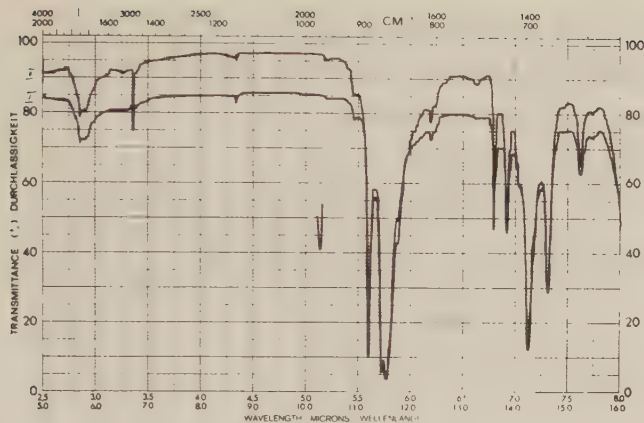
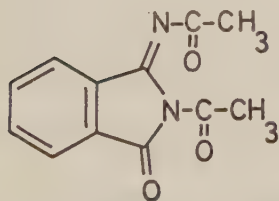


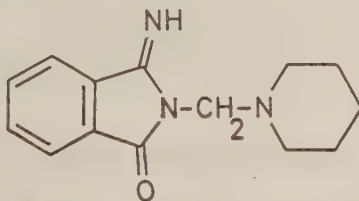
Abb. 10 IR-Spektrum von N-Acetoxymethyl-phthalimid und des Hydrolyseproduktes von (LXXXVII) (KBr)

Abb. 10 zeigt dann schließlich die völlige Identität des Hydrolyseproduktes und des auf anderem Wege hergestellten authentischen N-Acetoxymethyl-phthalimids.

Wurde das Imid mit Acetanhydrid erhitzt, so erhielt ich das entsprechende Diacetat (XC). Mit Formaldehyd und Piperidin konnte ich auf üblichem Wege die Mannich-Verbindung (XCI) herstellen, eine gelbliche Substanz, die bei 139° C schmolz.

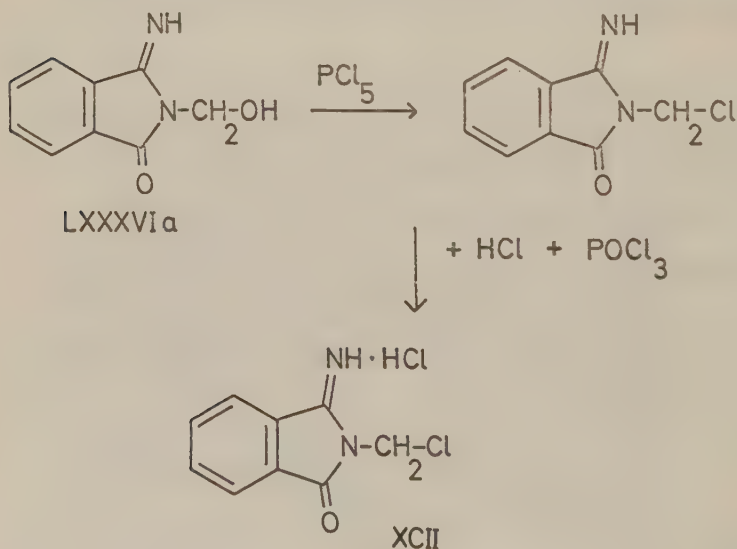


XC



XCI

Es lag nahe, das N-Hydroxymethyl-3-imino-phthalimidin (LXXXVI a) einer Chlorierung mit einem der oben beschriebenen Chlorierungsmittel zu unterwerfen. Ich ließ LXXXVII a in ätherischer Suspension mit Phosphor(V)-chlorid reagieren und erhielt dabei eine Substanz, die nicht hygroskopisch war, mit Äthanol nicht hydrolysierte und aus Eisessig umkristallisiert werden konnte. Nach der Chlorid-Bestimmung enthielt die Substanz zwei Chloratome im Molekül. Außer der Chlormethylierung am Imid-Stickstoff schien mit dem bei der Chlorierung frei werdenden Chlorwasserstoff ein Hydrochlorid am Imin-Stickstoff entstanden zu sein (XCII).



Das IR-Spektrum dieser Substanz zeigte bei 1808 cm^{-1} ($5,60 \mu$) und 1688 cm^{-1} ($5,98 \mu$) die Banden der Carbonylgruppe und der C=N Doppelbindung. Charakteristisch ist auch

die breite Bande zwischen 2985 cm^{-1} ($3,35\text{ }\mu$) und 2667 cm^{-1} ($3,75\text{ }\mu$), die dem Imin-hydrochlorid zugeordnet werden kann (Abb. 11).

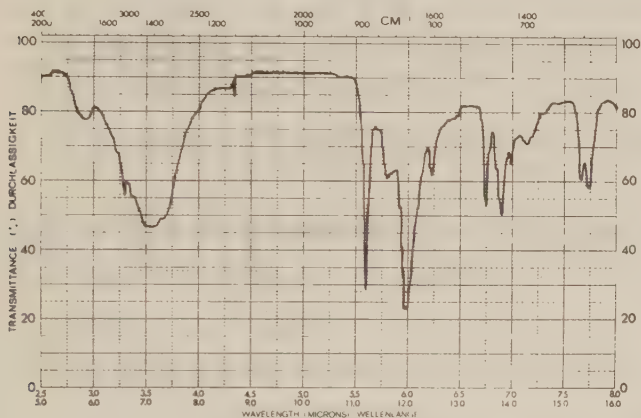
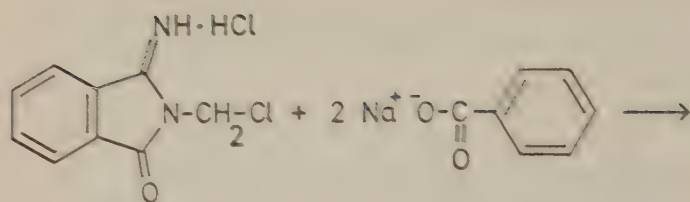
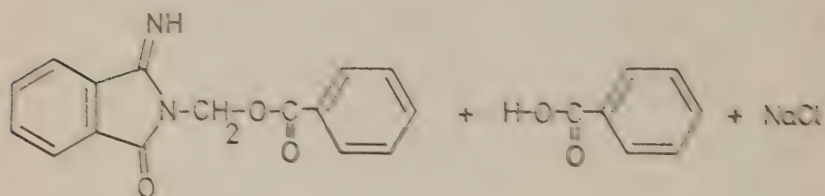


Abb. 11 IR-Spektrum von N-Chlormethyl-3-imino-phthalimidin-hydrochlorid (XCII) (KBr)

Durch Umsetzung von XCII mit zwei Äquivalenten Natriumbenzoat sollte der Ester entstehen, wobei ein Äquivalent zur Neutralisation des Hydrochlorids und das andere zur Esterbildung verbraucht würde. Als Reaktionsmedium schien wasserfreies Acetonitril geeignet, da hierin die entstehende Benzoesäure ebenso unlöslich war wie die beiden Ausgangsprodukte. Das Endprodukt (XCIII) war gut löslich und konnte nach mehrstündiger Reaktionsdauer durch Einengen der Mutterlauge gewonnen werden.

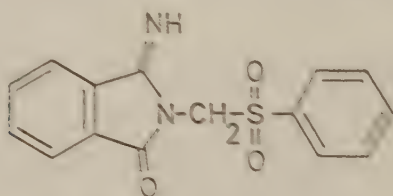


XCII



XCIII

Ebenso erhielt ich aus dem Hydrochlorid (XCII) und Natriumbenzolsulfonat das kristalline Sulfon (XCIV).



XCIV

$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (5g), 180°, 7).

Zusammenfassung

In Fortführung der Arbeiten über α -halogenierte Imide³¹⁾³²⁾ wurden Untersuchungen mit Phthalimidinen und Homophthalsäure-imiden durchgeführt. Dabei wurden N-Chlormethyl-imide dargestellt, die, mit Ausnahme der N-Chlormethyl-4,4-dimethyl-homophthalsäure-imid (LXXIV) und N-Chlormethyl-4,4-diäthyl-homophthalsäure-imid (LXXV) wie die früher beschriebenen feuchtigkeitsempfindlich sind. Umsetzungen gelangen mit sekundären Aminen sowie mit CH-aciden Verbindungen und carbonsauren bzw. sulfinsauren Salzen.

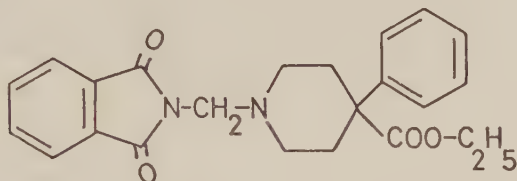
An Hand von IR-Spektren wurde der Strukturbeweis von N-Hydroxymethyl-3-imino-phthalimidin geführt und nach dessen Chlorierung ein ebenfalls beständiges N-Chlormethyl-derivat erhalten. Dieses lag als Hydrochlorid vor, war nicht feuchtigkeitsempfindlich und konnte durch Umsetzung mit sulfinsauren und carbonsauren Salzen in die entsprechenden 3-Imino-phthalimidin-Derivate übergeführt werden.

31) F.Eiden, Dissertation Marburg 1955

32) G.Seitz, Dissertation Marburg 1965

B. Praktischer Teil

4-Phenyl-N-(phthalimidomethyl)-piperidin-4-carbonsäure-
äthylester (IX)



In einem 50 ml Rundkolben werden 1,5 g (0,01 Mol) Phthalimid mit 10 ml Äthanol übergossen. Nach Zugabe von 5 ml Formaldehyd-Lösung sowie 2,35 g (0,01 Mol) 4-Phenylpiperidin-4-carbonsäure-äthylester tritt Erwärmung des Kolbeninhaltes ein. Bei weiterem Erwärmen auf dem Wasserbad geht alles in Lösung, um nach kurzer Zeit als dicker Kristallbrei wieder auszufallen. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und aus Isopropanol umkristallisiert.

Schmp.: 139 - 141° C

Ausbeute: 3,0 g (100 % d.Th.)

Analyse: C₂₃H₂₄N₂O₄ (392,46)

3,643 mg Substanz: 9,361 mg CO₂, 2,075 mg H₂O

4,671 mg Substanz: 0,299 ml N₂ (733,5 Torr, 26,1° C)

Ber.: C 70,38 H 6,17 N 7,14

Gef.: C 70,12 H 6,37 N 7,05

Hydrochlorid (X):

In eine eisgekühlte Lösung von 1,0 g (0,0025 Mol) IX in 100 ml wasserfreiem Äther wird eine Minute lang ein Strom von über konzentrierter Schwefelsäure getrocknetem Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und aus Acetonitril umkristallisiert.

Schmp.: 185 - 187° C

Ausbeute: 0,85 g (80 % d.Th.)

Analyse: $C_{23}H_{25}ClN_2O_4$ (428,92)

4,353 mg Substanz: 10,190 mg CO_2 , 2,304 mg H_2O

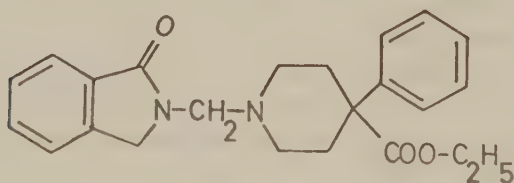
5,603 mg Substanz: 0,329 ml N_2 (724,0 Torr, 27,2° C)

15,52 mg Substanz: 1,83 ml 0,02 n $AgNO_3$ -Lösung

Ber.: C 63,40 H 5,87 N 6,53 Cl 8,27

Gef.: C 63,88 H 5,92 N 6,36 Cl 8,30

4-Phenyl-N-(phthalimidinomethyl)-piperidin-4-carbonsäure-
äthylester (XII)



In einem Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Rückflußkühler werden 1,8 g (0,01 Mol) N-Chlormethyl-phthalimidin in 25 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und 4,7 g (0,02 Mol) 4-Phenyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylester mit Hilfe eines Pulvertrichters hinzugegeben. Anschließend wird 1 Stunde lang am Rückflußkühler unter Rühren erwärmt und kalt werden lassen. Nach dem Einengen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Kolben im Kühlschrank aufbewahrt, bis die ölige Flüssigkeit fest geworden ist. Nun wird zweimal mit je 20 ml Wasser geschüttelt, wobei das Nordolantinhydrochlorid in Lösung geht. Das jetzt kristalline Reaktionsprodukt wird nun abgesaugt und nach dem Trocknen aus Isopropanol umkristallisiert.

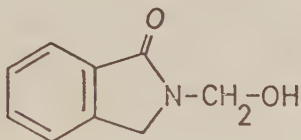
Schmp.: 126 - 128° C

Ausbeute: 3,5 g (94 % d.Th.)

Analyse: $C_{23}H_{26}N_2O_3$ (378,47)

3,646 mg Substanz: 9,678 mg CO₂, 2,269 mg H₂O
 4,768 mg Substanz: 0,308 ml N₂ (734,0 Torr, 30,3° C)
 Ber.: C 72,98 H 6,93 N 7,40
 Gef.: C 72,44 H 6,96 N 7,02

N-Hydroxymethyl-phthalimidin (XIV)



13,3 g (0,1 Mol) Phthalimidin und 4,5 g (0,15 Mol) Paraformaldehyd werden in einem Mörser fein verrieben und in einem 100 ml Kjeldahl-Kolben im Ölbad von 140 - 145° C vorsichtig geschmolzen. Nach Zugabe von 3 Tropfen Triäthylamin wird 10 Minuten bei dieser Temperatur belassen. Nach dem Erkalten wird die erstarrte Masse in heißem Äthanol gelöst, filtriert und zur Kristallisation im Kühlschrank aufbewahrt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und nach dem Waschen mit Alkohol getrocknet. Es entstehen große, farblose Kristalle.

Schmp.: 124 - 126° C
 Ausbeute: 14,5 g (87 % d.Th.)
 Analyse: C₉H₉NO₂ (163,18)

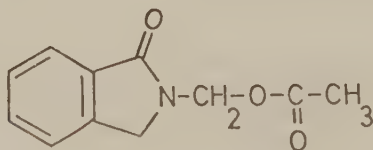
4,549 mg Substanz: 11,026 mg CO₂ 2,224 mg H₂O
 3,910 mg Substanz: 0,305 ml N₂ (724,0 Torr, 28,4° C)
 Ber.: C 66,24 H 5,57 N 8,58
 Gef.: C 66,14 H 5,53 N 8,42

6,7 g (0,05 Mol) Phthalimidin werden in einem 100 ml Erlenmeyerkolben mit 10 ml Formaldehydlösung und 40 ml Wasser übergossen und nach Zusatz von 3 Tropfen Triäthyl-

amin oder etwas Kaliumkarbonat auf dem Wasserbad bis zum Lösen des Imids erwärmt. Nach 10 Minuten wird die heiße Lösung filtriert und in Eis abgekühlt. Der sich bildende Niederschlag wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Schmelzpunkt und Analyse stimmen mit den oben angegebenen Daten überein.

Ausbeute: 5,0 g (61 % d.Th.)

N-Acetoxyethyl-phthalimidin (XV)



1,6 g (0,01 Mol) N-Hydroxymethyl-phthalimidin (XIV) werden mit 10 ml Acetanhydrid und 1 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Unter Erwärmung löst sich die Hydroxymethyl-verbindung. Nach 20 Minuten wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand in Eis gestellt, wobei bald ein Kristallinat entsteht. Nach dem Absaugen wird aus Äthanol umkristallisiert.

Schmp.: 96° C

Ausbeute: 1,5 g (73 % d.Th.)

Analyse: C₁₁H₁₁NO₃ (205,22)

3,414 mg Substanz: 7,958 mg CO₂, 1,616 mg H₂O

5,148 mg Substanz: 0,339 ml N₂ (718,0 Torr, 26,7° C)

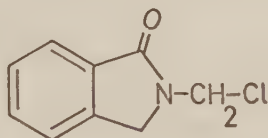
Ber.: C 64,12 H 5,41 N 6,83

Gef.: C 63,61 H 5,30 N 7,09

1,8 g (0,01 Mol) N-Chlormethyl-phthalimidin (XVII) werden in 20 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und nach Zugabe

von 1,0 g Natriumacetat 2 Stunden lang unter Rühren am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt, die Mutterlauge im Vakuum eingeengt und der entstehende Kristallbrei aus Äthanol umkristallisiert. Der Schmelzpunkt stimmt mit dem oben angegebenen überein, der Mischschmelzpunkt zeigt keine Depression.

N-Chlormethyl-phthalimidin (XVII)



In einem mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler mit CaCl_2 -Rohr versehenen 250 ml Dreihalskolben werden 4,1 g (0,025 Mol) über Phosphorpentoxyd getrocknetes N-Hydroxymethyl-phthalimidin (XIV) in 100 ml wasserfreiem Äther suspendiert. Unter Rühren werden 1,5 g Phosphor-trichlorid, in 50 ml Äther gelöst, zugetropft. Der Äther wird solange zum Sieden erhitzt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Vom geringen, schmierigen Bodensatz wird rasch in einen Jodzählkolben überführt und verschlossen zur Kristallisation in den Kühlschrank gestellt. Nach dem Absaugen werden die Kristalle mit wasserfreiem Petrol-äther gewaschen und sofort in einer Trockenpistole über Phosphorpentoxyd getrocknet.

Luftfeuchtigkeitsempfindliche, farblose Kristalle.

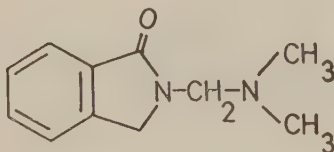
Schmp.: 125°C

Ausbeute: 4,1 g (91 % d.Th.)

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNO}$ (181,63)

3,769 mg Substanz:	8,211 mg CO ₂ ,	1,597 mg H ₂ O	
5,203 mg Substanz:	0,357 ml N ₂	(734,0 Torr, 27,3° C)	
193,8 mg Substanz:	149,9 mg AgCl	(Fällung mit AgNO ₃ aus wäßriger, salpetersaurer Lösung)	
Ber.: C 59,52	H 4,44	N 7,71	Cl 19,52
Gef.: C 59,45	H 4,74	N 7,53	Cl 19,15

N-Dimethylaminomethyl-phthalimidin (XX)



In einem 100 ml Rundkolben werden 6,5 g (0,05 Mol) Phthalimidin in 10 ml Äthanol suspendiert und mit 7,5 ml 30-prozent. Formaldehydlösung sowie mit 1,5 ml 40-prozent. Dimethylaminlösung versetzt. Das Imid löst sich unter Erwärmung auf. Anschließend wird 30 Minuten lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, die erkaltete Lösung am Rotationsverdampfer eingeengt und das erhaltene gelbe Öl zur Kristallisation in den Kühltank gestellt. Nach einigen Tagen haben sich Kristalle gebildet, die aus Ligroin umkristallisiert werden können.

Schmp.: 65 - 66° C

Ausbeute: 5,5 g (58 % d.Th.)

Analyse: C₁₁H₁₄N₂O (190,25)

4,193 mg Substanz: 10,686 mg CO₂, 2,786 mg H₂O

4,178 mg Substanz: 0,572 ml N₂ (728,0 Torr, 28,7° C)

Ber.: C 69,45 H 7,42 N 14,72

Gef.: C 69,55 H 7,39 N 14,84

Methojodid

Eine Probe N-Dimethylaminomethyl-phthalimidin (XX) wurde in etwas Äthanol gelöst und mit Methyljodid versetzt. Beim Erhitzen unter Rückfluß scheiden sich Kristalle ab, die nach dem Abkühlen abgesaugt werden und aus Äthanol umkristallisiert werden.

Schmp.: 218 - 222° C

$C_{12}H_{17}N_2OJ$ (332,19)

5,406 mg Substanz: 8,597 mg CO_2 , 2,491 mg H_2O

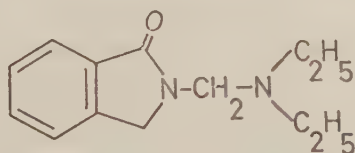
4,471 mg Substanz: 0,342 ml N_2 (728,5 Torr, 27,0° C)

372,2 mg Substanz: 261,5 mg AgJ

Ber.: C 43,39 H 5,16 N 8,44 J 38,21

Gef.: C 43,40 H 5,16 N 8,34 J 37,98

N-Diäthylaminomethyl-phthalimidin (XXI)



In einem 50 ml Rundkolben werden 6,5 g (0,05 Mol) Phthalimidin in 10 ml Äthanol suspendiert und mit 5 ml 30-prozent. Formaldehydlösung sowie mit 4 g (0,05 Mol) Diäthylamin versetzt. Anschließend wird 30 Minuten lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und die erkaltete Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das entstandene Öl wird im Feinvakuum aus einem Luftbad bei einer Luftbadtemperatur von 140° C und 0,01 Torr als klares, farbloses Öl destilliert.

$$(n)_D^{21^{\circ}} = 1,5460$$

Ausbeute: 7,0 g (64 % d.Th.)

Analyse: $C_{13}H_{18}N_2O$ (218,30)

5,282 mg Substanz: 13,737 mg CO_2 , 3,939 mg H_2O

4,663 mg Substanz: 0,565 ml N_2 (724,5 Torr, $27,0^{\circ} C$)

Ber.: C 71,52 H 8,31 N 12,83

Gef.: C 70,97 H 8,35 N 13,14

In einem mit Tropftrichter, KPG-Rührer und Rückflußkühler versehenen 100 ml Dreihalskolben werden zu einer Lösung von 4,5 g (0,025 Mol) N-Chlormethyl-phthalimidin (XVII) in 40 ml wasserfreiem Acetonitril tropfenweise 3,7 g (0,05 Mol) Diäthylamin, in 10 ml Acetonitril gelöst, zugesetzt. Nach zweistündigem Rühren und Erwärmen auf ca $50 - 60^{\circ} C$ wird abgekühlt, das ausgefallene Diäthylaminhydrochlorid abfiltriert und die Mutterlauge nach dem Einengen wie oben aufgearbeitet.

$$(n)_D^{21^{\circ}} = 1,5461$$

Ausbeute: 3,5 g (64 % d.Th.)

Methojodid:

Eine Probe N-Diäthylaminomethyl-phthalimidin wurde in Äthanol gelöst und mit einigen Tropfen Methyljodid versetzt. Beim Erhitzen unter Rückfluß scheiden sich nach einiger Zeit Kristalle ab, die nach dem Abkühlen abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert werden.

Schmp.: $169^{\circ} C$

$C_{14}H_{21}N_2O$ (360,24)

5,087 mg Substanz: 8,692 mg CO_2 , 2,575 mg H_2O

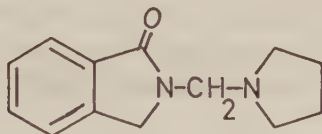
4,262 mg Substanz: 0,287 ml N_2 (733,5 Torr, $27,0^{\circ} C$)

212,2 mg Substanz: 138,1 mg AgJ

Ber.: C 46,68 H 5,88 N 7,78 J 35,23

Gef.: C 46,63 H 5,67 N 7,40 J 35,18

N-Pyrrolidinomethyl-phthalimidin (XXII)



In einem Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler mit Calciumchloridrohr und Tropftrichter werden 4,5 g (0,025 Mol) N-Chlormethyl-phthalimidin (XVII) in 30 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und tropfenweise eine Lösung von 3,6 g (0,05 Mol) Pyrrolidin in 20 ml Acetonitril zugegeben. Nach 2-stündigem Rühren und Erwärmen auf 60° C wird die Lösung im Vakuum eingeeengt, der ölige Rückstand mit 30 ml Wasser versetzt und der jetzt entstehende Niederschlag abgesaugt. Aus Ligroin entstehen große, farblose Kristalle.

Schmp.: 73 - 74° C

Ausbeute: 4,0 g (74 % d.Th.)

Analyse: C₁₃H₁₆N₂O (216,28)

5,208 mg Substanz: 13,773 mg CO₂, 3,396 mg H₂O

5,732 mg Substanz: 0,667 ml N₂ (729,0 Torr, 26,1° C)

Ber.: C 72,19 H 7,46 N 12,95

Gef.: C 72,17 H 7,30 N 12,74

1,3 g (0,01 Mol) Phthalimidin, 1 ml 30-prozent. Formaldehydlösung sowie 0,75 g (0,01 Mol) Pyrrolidin werden nach Zusatz von 10 ml Äthanol wie unter XX behandelt. Der nach dem Einengen entstehende ölige Rückstand kristallisiert durch und wird aus Ligroin umkristallisiert.

Der Mischschmelzpunkt ergibt keine Depression.

Ausbeute: 1,2 g (55 % d.Th.)

Methojodid

Eine Probe von XXII wird in Tetrahydrofuran gelöst und mit einigen Tropfen Methyljodid versetzt. Es fällt sofort ein Niederschlag aus; zur Vervollständigung der Reaktion wird noch 15 Minuten am Rückflußkühler erwärmt, dann der Niederschlag abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.

Schmp.: 201 - 203° C

Analyse: $C_{14}H_{19}N_2OJ$ (358,23)

3,600 mg Substanz: 6,156 mg CO_2 , 1,736 mg H_2O

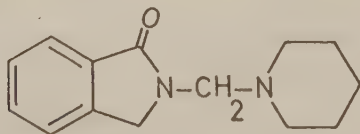
5,130 mg Substanz: 0,333 ml N_2 (723,0 Torr, 25,8° C)

328,5 mg Substanz: 214,5 mg AgJ

Ber.: C 46,94 H 5,35 N 7,82 J 35,43

Gef.: C 46,66 H 5,40 N 7,05 J 35,31

N-Piperidinomethyl-phthalimidin (XXIII)



6,5 g (0,05 Mol) Phthalimidin werden in 15 ml Äthanol suspendiert und 3 ml 30-prozent. Formaldehydlösung sowie 4,5 g (0,05 Mol) Piperidin zugegeben. Nach 30-minütigem Erhitzen am Rückflußkühler wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und zur Kristallisation in den Kühlschrank gestellt. Nach dem Absaugen erhält man aus Ligroin farblose Nadeln.

Schmp.: 90 - 91° C

Ausbeute: 8,5 g (74 % d.Th.)

Analyse: $C_{14}H_{18}N_2O$ (230,31)

3,573 mg Substanz: 9,492 mg CO_2 , 2,485 mg H_2O

4,640 mg Substanz: 0,514 ml N_2 (729,0 Torr, $24,9^\circ C$)

Ber.: C 73,13 H 7,87 N 12,16

Gef.: C 72,50 H 7,78 N 12,17

Methojodid

Eine Probe von XXIII wurde in Äthanol gelöst und mit einigen Tropfen Methyljodid versetzt. Nach 45-minütigem Erhitzen am Rückflußkühler wird der Niederschlag abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.

Schmp.: $198^\circ C$

Analyse: $C_{15}H_{21}N_2O$ (372,26)

3,033 mg Substanz: 5,368 mg CO_2 , 1,541 mg H_2O

4,196 mg Substanz: 0,279 ml N_2 (744,0 Torr, $22,1^\circ C$)

380,2 mg Substanz: 237,7 mg AgJ

Ber.: C 48,41 H 5,69 N 7,53 J 34,10

Gef.: C 48,30 H 5,69 N 7,53 J 33,82

Hydrochlorid (XXIII a):

Eine Probe von XXIII wird in wasserfreiem Äther gelöst und Chlorwasserstoff, der über konzentrierter Schwefelsäure getrocknet wurde, eingeleitet. Es fällt ein feiner, farbloser Niederschlag aus, der nach dem Absaugen mit Äther gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert wird.

Schmp.: $201 - 202^\circ C$

Analyse: $C_{14}H_{19}ClN_2O$ (266,77)

3,922 mg Substanz: 9,001 mg CO_2 , 2,478 mg H_2O

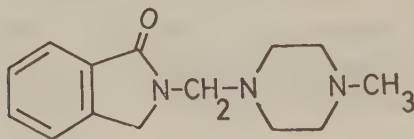
3,418 mg Substanz: 0,318 ml N_2 (728,0 Torr, $26,6^\circ C$)

8,00 mg Substanz: 1,55 ml 0,02 n $AgNO_3$ -Lösung

Ber.: C 63,03 H 7,18 N 10,50 Cl 13,29

Gef.: C 62,63 H 7,07 N 10,16 Cl 13,68

N-(N'-Methylpiperazinomethyl)-phthalimidin (XXIV)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler werden 3,6 g (0,02 Mol) N-Chlor-methyl-phthalimidin (XVII) in 50 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und eine Lösung von 4,0 g (0,04 Mol) N-Methylpiperazin in 20 ml Acetonitril tropfenweise zugesetzt. Beim Erwärmen trübte sich die Lösung und es tritt bald ein Niederschlag auf. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt und die Mutterlauge eingeengt. Das hinterbleibende Öl kristallisiert bald durch und kann aus Ligroin umkristallisiert werden. Farblose Kristalle, Schmp.: 94 - 96° C

Ausbeute: 4,3 g (88 % d.Th.)

Analyse: C₁₄H₁₉N₃O (245,33)

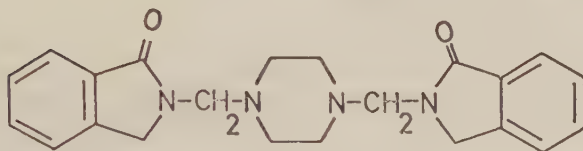
3,014 mg Substanz: 7,573 mg CO₂, 2,126 mg H₂O

4,475 mg Substanz: 0,695 ml N₂ (738,5 Torr, 26,4° C)

Ber.: C 68,55 H 7,81 N 17,13

Gef.: C 68,57 H 7,89 N 17,20

Bis-(phthalimidino-methyl)-piperazin (XXV)



5,3 g (0,04 Mol) Phthalimidin werden in 5 ml Äthanol angeschlämmt und nach Zugabe von 5 ml 30-prozent. Formaldehydlösung und 1,8 g (0,02 Mol) Piperazin 45 Minuten lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.

Schmp.: 238° C

Ausbeute: 4,0 g (70 % d.Th.)

Analyse: $C_{22}H_{24}N_4O_2$ (376,46)

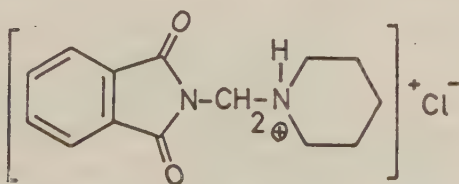
3,189 mg Substanz: 8,186 mg CO_2 , 1,801 mg H_2O

2,861 mg Substanz: 0,386 ml N_2 (740,0 Torr, 30,2° C)

Ber.: C 70,18 H 6,43 N 14,88

Gef.: C 70,05 H 6,32 N 14,79

N-Piperidinomethyl-phthalimid-hydrochlorid (XXVI)



Eine Probe N-Piperidinomethyl-phthalimid wird in wasserfreiem Äther gelöst und über konzentrierter Schwefelsäure

getrockneter Chlorwasserstoff eingeleitet. Die ausfallenden Kristalle werden auf einer Nutsche abgesaugt und mehrmals mit Äther gewaschen.

Schmp.: 180°C unter Zersetzung

Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (280,76)

4,789 mg Substanz: 10,577 mg CO_2 , 2,434 mg H_2O

3,431 mg Substanz: 0,294 ml N_2 (739,5 Torr, $28,0^{\circ}\text{C}$)

9,70 mg Substanz: 1,50 ml 0,02 n AgNO_3 -Lösung

Ber.: C 59,89 H 6,10 N 9,98 Cl 12,63

Gef.: C 60,16 H 5,68 N 9,46 Cl 10,90

Hydrolyse von N-Piperidinomethyl-phthalimid-hydrochlorid (XXVI)

Eine genau gewogene Probe von XXVI wird mit Wasser übergossen und nach dem Umschütteln auf einer Nutsche abgesaugt. Der mit Wasser gewaschene Niederschlag kann aus Äthanol umkristallisiert werden und besteht aus Phthalimid mit dem Schmelzpunkt von $231 - 233^{\circ}\text{C}$. Der Mischschmelzpunkt mit Phthalimid ergibt keine Depression. In der Mutterlauge wird einmal nach Ansäuern mit Salpetersäure das Chlorid als AgCl gefällt und

nach der Dimedon-Methode ⁺⁾ der

Formaldehyd als Methylen-bis-dimedon gefällt und jeweils nach dem Absaugen und Trocknen gewogen.

Phthalimid: Einwaage: 572,8 mg Substanz werden in 10 ml

Wasser gegeben: ber.: 300,2 mg = 52,48 %

gef.: 302,7 mg = 52,85 %

906,8 mg Substanz:

ber.: 475,2 mg = 52,48 %

gef.: 482,2 mg = 53,18 %

Chlorid: Einwaage: 572,8 mg Substanz:

ber.: 292,5 mg AgCl entspr. 12,36 % Cl

gef.: 246,8 mg AgCl " 10,41 % Cl

⁺⁾ H.Roth, E.Heuser u.a. in Houben-Weyl-Müller, Methoden der organ. Chemie, Band II, Vierte Auflage, S. 456
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1953)

Formaldehyd: Einwaage: 906,8 mg Substanz:

Ber.: 937,6 mg $C_{17}H_{22}O_4$ = 10,69 % CH_2O

Gef.: 753,2 mg $C_{17}H_{22}O_4$ = 8,59 % CH_2O

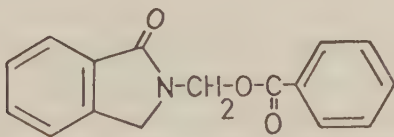
Hydrolyse von N-Piperidinomethyl-phthalimidin-hydrochlorid (XXIII a)

Die Substanz wird in 10 ml Wasser gelöst, nach 15 Minuten wird tropfenweise mit 1-prozent. Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt und die getrübte Lösung in Eis gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und aus Ligroin umkristallisiert. Es entstehen Kristalle vom Schmelzpunkt $89 - 91^{\circ} C$.

Einwaage: 863,4 mg Substanz,

Auswaage: 708,1 mg Substanz (95 % d.Th.)

N-Benzoyloxymethyl-phthalimidin (XXVII)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler werden 3,7 g (0,025 Mol) Natriumbenzoat in 30 ml wasserfreiem Acetonitril suspendiert und tropfenweise unter Rühren eine Lösung von 4,5 g (0,025 Mol) N-Chlormethyl-phthalimidin (XVII) zugegeben. Nun wird 4 Stunden lang unter Rühren am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt, nach dem Erkalten das ausgefallene

Natriumchlorid abgesaugt und das Acetonitril am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die entstehende gelbliche Flüssigkeit wird bald kristallin. Aus Äthanol entstehen feine, farblose Kristalle.

Schmp.: 101,5 - 103° C

Ausbeute: 4,3 g (64 % d.Th.)

Analyse: $C_{16}H_{13}NO_3$ (267,29)

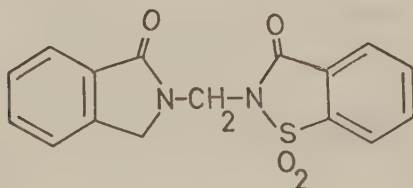
4,676 mg Substanz: 12,287 mg CO_2 , 2,079 mg H_2O

4,350 mg Substanz: 0,220 ml N_2 (718,5 Torr, 26,3° C)

Ber.: C 71,89 H 4,91 N 5,24

Gef.: C 71,71 H 4,98 N 5,42

N-Benzolsulfimidomethyl-phthalimidin (XXVIII)



1,8 g (0,01 Mol) N-Chlormethyl-phthalimidin (XVII) werden in 40 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und 1,75 g (0,01 Mol) Benzolsulfimid-natrium zugegeben. Diese Suspension wird 3 Stunden lang am Rückflußkühler unter Rühren erhitzt und dann noch heiß filtriert. Aus dem Acetonitril scheiden sich große, farblose Kristalle ab, die aus Acetonitril umkristallisiert werden.

Zur Erhöhung der Ausbeute wird der Filtrationsrückstand mit Wasser gewaschen, abgesaugt und nach dem Trocknen aus Acetonitril umkristallisiert.

Schmp.: 232 - 233° C

Ausbeute: 3,1 g (94 % d.Th.)

Analyse: $C_{16}H_{12}N_2O_4S$ (328,36)

4,987 mg Substanz: 10,701 mg CO_2 , 1,635 mg H_2O

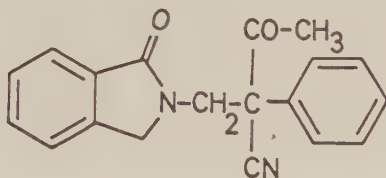
3,863 mg Substanz: 0,297 ml N_2 (738,0 Torr, $29,3^{\circ}C$)

11,59 mg Substanz: 3,75 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$ -Lösung

Ber.: C 58,53 H 3,69 N 8,53 S 9,77

Gef.: C 58,56 H 3,67 N 8,43 S 10,38

Phthalimidinomethyl-phenyl-acetessigsäure-nitril (XXIX)



In einem Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Rückflußkühler mit Calciumchloridrohr werden 1,8 g (0,01 Mol) N-Chlor-methyl-phthalimidin in 20 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und 1,8 g (0,01 Mol) Phenyl-acetessigsäurenitril-natrium zugegeben. Anschließend wird unter Rühren 3 Stunden lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, nach dem Abkühlen der verbliebene Rückstand abfiltriert und die Mutterlauge eingeeengt. Aus dem öligen Rückstand entstehen beim Stehenlassen Kristalle, die aus Äthanol umkristallisiert werden können.

Schmp.: $171 - 173,5^{\circ}C$

Ausbeute: 2,5 g (82 % d.Th.)

Analyse: $C_{19}H_{16}N_2O_2$ (304,35)

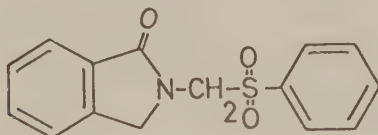
5,372 mg Substanz: 14,652 mg CO_2 , 2,503 mg H_2O

3,324 mg Substanz: 0,269 ml N_2 (738,0 Torr, $29,1^{\circ}C$)

Ber.: C 74,98 H 5,30 N 9,21

Gef.: C 74,43 H 5,21 N 8,89

N-Phenylsulfonylmethyl-phthalimidin (XXX)



2,2 g (0,01 Mol) Natriumbenzolsulfinat werden in 20 ml wasserfreiem Dimethylformamid suspendiert, 1,8 g (0,01 Mol) N-Chlormethyl-phthalimidin (XVII) zugegeben und 5 Minuten lang zum Sieden erhitzt. Dann läßt man abkühlen und versetzt mit 50 ml Wasser. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert.

Schmp.: 168 - 169° C

Ausbeute: 2,6 g (67 % d.Th.)

Analyse: C₁₅H₁₃NO₃S (287,35)

3,223 mg Substanz: 7,380 mg CO₂, 1,323 mg H₂O

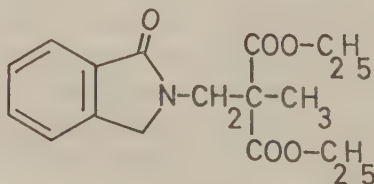
5,548 mg Substanz: 0,242 ml N₂ (732,0 Torr, 31,7° C)

9,96 mg Substanz: 3,57 ml 0,02 n Ba(ClO₄)₂-Lösung

Ber.: C 62,70 H 4,56 N 4,87 S 11,16

Gef.: C 62,49 H 4,59 N 4,76 S 11,49

Methyl-phthalimidinomethyl-malonsäure-diäthylester (XXXII)



In einem mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler mit aufgesetztem Calciumchloridrohr versehenen 100 ml

Dreihalskolben wird eine Suspension von 2,72 g (0,015 Mol) N-Chlormethyl-phthalimidin (XVII) in 30 ml wasserfreiem Äther zu einer aus Natrium und Methyl-malonsäure-diäthylester unter wasserfreiem Äther hergestellten Suspension von 3,5 g (0,015 Mol) Natrium-methylmalonsäure-diäthylester in 30 ml Äther zugetropft. Dabei tritt eine schwach exotherme Reaktion ein, die durch 6-stündiges Erwärmen am Rückflußkühler vollendet wurde. Nach dem Erkalten wird in einem Scheidetrichter 3 x mit je 50 ml Wasser ausgeschüttelt und die ätherische Phase abgetrennt. Diese wird nun mit Natriumsulfat getrocknet und nach dem Filtrieren eingeeengt. Das entstehende gelbe Öl wird am Feinvakuum aus einem Luftbad bei 130 - 145° C Luftbadtemperatur und 0,05 Torr als farblose Flüssigkeit destilliert. Durch Anreiben mit einem Glasstab tritt Kristallisation ein.

Schmp.: 60 - 61° C (aus Ligroin)

Ausbeute: 2,3 g (48 % d.Th.)

Analyse: C₁₇H₂₁NO₅ (319,37)

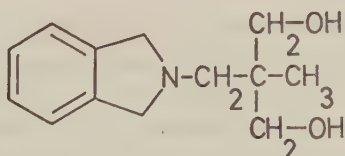
5,535 mg Substanz: 12,941 mg CO₂, 3,241 mg H₂O

4,783 mg Substanz: 0,205 ml N₂ (732,0 Torr, 31,9° C)

Ber.: C 63,93 H 6,63 N 4,38

Gef.: C 63,80 H 6,55 N 4,62

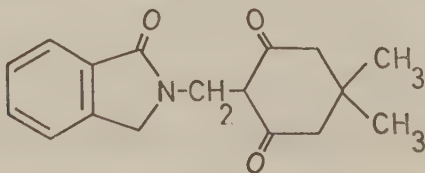
2-Methyl-2-(isoindolinyl-methyl)-propandiol (1,3) (XXXIII)



In einem 100 ml Dreihalskolben, der mit KPG-Rührer, Tropftrichter sowie mit Rückflußkühler mit Calciumchlorid-Rohr versehen ist, tropft man eine Lösung von 1,6 g (0,005 Mol)

Methyl-phthalimidinomethyl-malonsäure-diäthylester in 15 ml wasserfreiem Äther zu einer Suspension von 1 g Lithium-alanat unter 30 ml Äther. Anschließend wird 5 Stunden lang unter Rühren zum Sieden am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abkühlen wird unter Eiskühlung des Kolbens durch tropfenweises Zugabe von 5 ml Wasser das überschüssige Lithium-alanat zerstört. Die entstandenen Hydroxyde werden abgetrennt und die ätherische Lösung nach dem Trocknen mit Natriumsulfat am Rotationsverdampfer eingeengt. Es bleibt ein hellblaues Pulver zurück, welches sich schnell braun und dann schwarz färbt. Aus einem Luftbad heraus sublimieren bei 90°C und 0,02 Torr feine farblose Kristalle. Schmp.: 113°C . Dieser ist identisch mit dem in der Literatur¹²⁾ angegebenen. Der Mischschmelzpunkt mit authentischer Substanz ergibt keine Depression.

2-Phthalimidinomethyl-dimedon (XXXV)



1,4 g (0,01 Mol) Dimedon werden in einem 25 ml Kölbchen unter Eiskühlung in 15 ml konzentrierter Schwefelsäure durch Rühren gelöst. Dann werden, ebenfalls unter Eiskühlung, 1,63 g (0,01 Mol) N-Hydroxymethyl-phthalimidin (XIV) portionsweise dazugegeben und ebenfalls durch Rühren zur Lösung gebracht. Nach 12-stündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wird auf ca. 100 g zerstoßenes Eis gegossen

und die dabei ausfallenden Kristalle abgesaugt. Nach dem Lösen in heißem Äthanol fällt beim Erkalten ein Niederschlag aus, der aus Bis-dimedon-methan besteht (300 mg). Nach weiteren 24 Stunden sind in der Mutterlauge große Kristalle entstanden, die abgesaugt werden.

Schmp.: 144 - 145° C

Ausbeute: 2,1 g (74 % d.Th.)

Analyse: $C_{17}H_{19}NO_3$ (285,35)

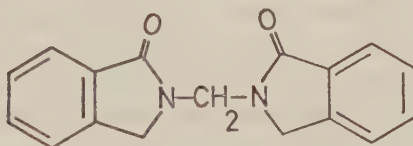
3,796 mg Substanz: 9,940 mg CO_2 , 2,288 mg H_2O

7,049 mg Substanz: 0,312 ml N_2 (739,0 Torr, 28,5° C)

Ber.: C 71,55 H 6,71 N 4,91

Gef.: C 71,46 H 6,75 N 4,87

Bis-phthalimidino-methan (XXXVI)



1,0 g (0,066 Mol) N-Hydroxymethyl-phthalimidin (XIV) werden unter Eiskühlung in 10 ml konzentrierter Schwefelsäure durch längeres Rühren gelöst. Anschließend wird 24 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen und unter Rühren auf 100 g zerstoßenes Eis gegossen. Nach 3 Wochen werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.

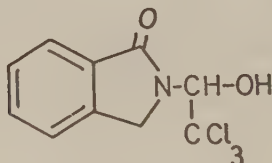
Schmp.: 217 - 219° C

Ausbeute: 0,5 g (56 % d.Th.)

Analyse: $C_{17}H_{14}N_2O_2$ (278,32)

3,344 mg Substanz: 8,977 mg CO₂, 1,498 mg H₂O
 3,222 mg Substanz: 0,293 ml N₂ (736,5 Torr, 27,3° C)
 Ber.: C 73,36 H 5,08 N 10,03
 Gef.: C 73,26 H 5,01 N 10,02

N-(α-Hydroxy-β,β,β-trichlor-äthyl)-phthalimidin (XXXX)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden zu einer Suspension von 6,6 g (0,05 Mol) Phthalimidin in 30 ml Acetonitril unter Rühren 7,4 g (0,05 Mol) Chloral, in 20 ml Acetonitril gelöst, tropfenweise zugesetzt und anschließend 30 Minuten am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Erkalten werden die blau-violetten Kristalle abgesaugt und mit Acetonitril nach Zusatz von Kohle durch Erhitzen zur Lösung gebracht. Die Lösung wird heiß über eine Nutsche gegeben und so die Kohle abgetrennt. Aus dem filtrierten Acetonitril fallen farblose Kristalle aus.

Schmp.: 159° C

Ausbeute: 12,4 g (89 % d.Th.)

Analyse: C₁₀H₈Cl₃NO₂ (280,55)

3,321 mg Substanz: 5,217 mg CO₂, 0,893 mg H₂O

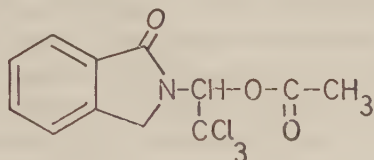
4,792 mg Substanz: 0,219 ml N₂ (718,5 Torr, 28,0° C)

169,9 mg Substanz: 261,0 mg AgCl (Parr-Bombe)

Ber.: C 42,81 H 2,88 N 5,00 Cl 37,92

Gef.: C 42,87 H 3,01 N 4,90 Cl 37,92

N-(α -Acetoxy- β,β,β -trichlor-äthyl)-phthalimidin (XL)



1,4 g (0,05 Mol) N-(α -Hydroxy- β,β,β -trichlor-äthyl)-phthalimidin (XXXIX) werden mit 10 ml Acetanhydrid versetzt und nach Zusatz von 1 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure auf 70 - 80° C erwärmt. Es wird abkühlen lassen und nach 15 Minuten 50 ml Wasser zugesetzt. Der beim Stehenlassen des Kolbens in Eis ausgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.

Schmp.: 159 - 161° C

Ausbeute: 1,2 g (75 % d.Th.)

Analyse: $C_{12}H_{10}Cl_3NO_3$ (322,59)

4,893 mg Substanz: 7,991 mg CO_2 , 1,358 mg H_2O

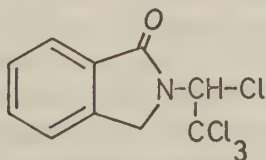
5,375 mg Substanz: 0,193 ml N_2 (732,5 Torr, 27,7° C)

8,90 mg Substanz: 4,16 ml 0,02 n $AgNO_3$ -Lösung

Ber.: C 44,68 H 3,12 N 4,35 Cl 32,97

Gef.: C 44,57 H 3,11 N 3,93 Cl 32,92

N-(α,β,β,β -Tetrachlor-äthyl)-phthalimidin (XLI)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Rückflußkühler mit $CaCl_2$ -Rohr werden 11,4 g (0,4 Mol)

N-(α -Hydroxy- β,β,β -trichlor-äthyl)-phthalimidin (XXXIX) mit 100 ml wasserfreiem Äther übergossen und dann 8,8 g (0,4 Mol) Phosphorpentachlorid zugegeben. Unter Rühren wird 15 Minuten lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, bis alles in Lösung gegangen ist und anschließend die erkaltete Lösung im Vakuum eingeengt. Es bleibt ein helles Öl zurück, welches beim Stehenlassen kristallin erstarrt. Der Kristallbrei wird abgesaugt, mit Petroläther gewaschen und aus heißem Äthanol umkristallisiert.

Schmp.: 104 - 106° C

Ausbeute: 10,9 g (91 % d.Th.)

Analyse: C₁₀H₇Cl₄NO (299,00)

3,381 mg Substanz: 4,994 mg CO₂, 0,768 mg H₂O

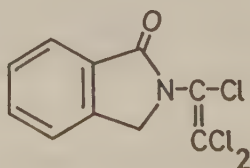
3,139 mg Substanz: 0,125 ml N₂ (730,0 Torr, 27,1° C)

6,74 mg Substanz: 4,57 ml 0,02 n AgNO₃-Lösung

Ber.: C 40,17 H 2,35 N 4,68 Cl 47,43

Gef.: C 40,31 H 2,54 N 4,35 Cl 47,76

N-(α,β,β -Trichlor-vinyl)-phthalimidin (XLII)



1,0 g (0,0033 Mol) N-(α,β,β,β -Tetrachlor-äthyl)-phthalimidin (XLI) werden zu einer aus 0,1 g Natrium und 20 ml absolutem Methanol hergestellten Natriummethylat-Lösung gegeben und 30 Minuten lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird filtriert und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Das erhaltene Kristallisat wird

mit 50 ml Wasser und 50 ml Äther aufgenommen, der Äther nach kräftigem Schütteln im Scheidetrichter abgetrennt und nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingeengt. Die entstehenden Kristalle werden aus Äthanol umkristallisiert.

Schmp.: 124 - 126° C

Ausbeute: 0,6 g (69 % d.Th.)

Analyse: $C_{10}H_6Cl_3NO$ (262,54)

5,493 mg Substanz: 9,230 mg CO_2 , 1,163 mg H_2O

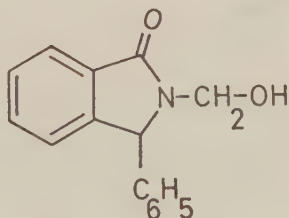
5,443 mg Substanz: 0,259 ml N_2 (728,5 Torr, 26,3° C)

7,08 mg Substanz: 4,06 ml 0,02 n $AgNO_3$ -Lösung

Ber.: C 45,75 H 2,31 N 5,34 Cl 40,52

Gef.: C 45,85 H 2,37 N 5,20 Cl 40,47

N-Hydroxymethyl-3-phenyl-phthalimidin (XLV)



21,3 g (0,1 Mol) Phenyl-phthalimidin werden in wenig heißem Dimethylformamid gelöst. In die heiße Lösung werden langsam 15 ml 30-prozent. Formaldehydlösung zugetropft und nach Zusatz von einem Tropfen Triäthylamin fünf Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wird mit kaltem Wasser unter Umschütteln tropfenweise bis zur bleibenden Trübung versetzt und anschließend zur Kristallisation in den Kühlschrank gestellt. Die sich bildende Kristallmasse wird abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und nach dem Trocknen aus Toluol umkristallisiert.

Schmp.: 120 - 122° C

Ausbeute: 18,5 g (77 % d.Th.)

Analyse: C₁₅H₁₃NO₂ (239,28)

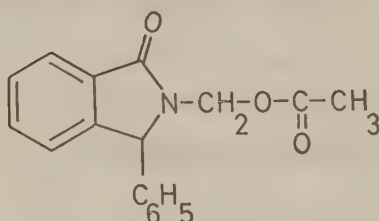
5,572 mg Substanz: 15,377 mg CO₂, 2,712 mg H₂O

4,957 mg Substanz: 0,260 ml N₂ (731,0 Torr, 28,1° C)

Ber.: C 75,29 H 5,48 N 5,86

Gef.: C 75,31 H 5,45 N 5,72

N-Acetoxymethyl-3-phenyl-phthalimidin (XLVI)



1,4 g (0,005 Mol) N-Hydroxymethyl-3-phenyl-phthalimidin (XLV) werden mit 6 ml Acetanhydrid übergossen. Nach Zusatz von einem Tropfen konz. Schwefelsäure tritt unter Erwärmung Lösung ein. Nach 30 Minuten wird mit 25 ml Wasser versetzt und zur Kristallisation in Eis gestellt. Die ausgefallenen Kristalle werden nach dem Absaugen aus Äthanol umkristallisiert.

Schmp.: 161° C (farblose Nadeln)

Ausbeute: 1,2 g (85 % d.Th.)

Analyse: C₁₇H₁₅NO₃ (281,32)

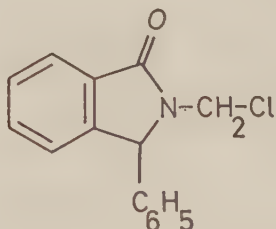
4,319 mg Substanz: 11,517 mg CO₂, 2,084 mg H₂O

3,849 mg Substanz: 0,174 ml N₂ (730,0 Torr, 29,0° C)

Ber.: C 72,58 H 5,38 N 4,99

Gef.: C 72,77 H 5,40 N 4,91

N-Chlormethyl-3-phenyl-phthalimidin (XLVII)



In einem mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler mit Calciumchloridrohr versehenen Dreihalskolben werden 2,4 g (0,01 Mol) N-Hydroxymethyl-3-phenyl-phthalimidin (XLV) mit 20 ml wasserfreiem Äther übergossen. Unter Rühren werden tropfenweise 1,5 g Phosphortrichlorid, in 15 ml Äther gelöst, zugegeben und unter weiterem Rühren eine Stunde lang am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen läßt man über Nacht stehen, filtriert dann die Lösung schnell und engt am Rotationsverdampfer zur Hälfte ein. Dazu gibt man nun 50 ml wasserfreien Petroläther und kühlt nach dem Umschwenken in Eis ab, worauf sich farblose, große Kristalle bilden. Diese sind sehr feuchtigkeitsempfindlich und werden nach dem Absaugen und waschen mit Petroläther sofort in der Trockenpistole über Phosphor-pentoxid getrocknet.

Schmp.: 58 - 63° C

Ausbeute: 2,2 g (86 % d.Th.)

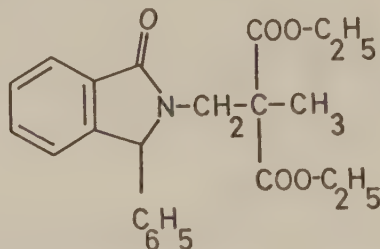
Analyse: C₁₅H₁₂ClNO (257,73)

72,8 mg Substanz: 40,4 mg AgCl (Parr-Bombe)

Ber.: Cl 13,76

Gef.: Cl 13,73

Methyl-(3-phenyl-phthalimidinomethyl)-malonsäure-
diäthylester (XLVIII)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler mit Calciumchloridrohr wird eine Lösung von 2,6 g (0,01 Mol) N-Chlormethyl-3-phenyl-phthalimidin (XLVII) in 30 ml wasserfreiem Äther tropfenweise zu einer Suspension von 2,0 g (0,01 Mol) Natrium-methylmalonsäure-diäthylester in 20 ml Äther, bereitet aus 0,23 g Natrium und 1,75 g Methylmalonsäure-diäthylester, gegeben. Nach 4-stündigem Rühren und Erwärmen am Rückflußkühler wird zweimal mit je 30 ml Wasser geschüttelt, die ätherische Phase im Scheidetrichter abgetrennt und mit Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wird am Rotationsverdampfer abgezogen und das zurückbleibende Öl zur Kristallisation im Kühlschrank aufbewahrt. Aus Ligroin entstehen farblose Kristalle

Schmp.: 81 - 83° C

Ausbeute: 2,5 g (63 % d.Th.)

Analyse: C₂₃H₂₅NO₅ (395,49)

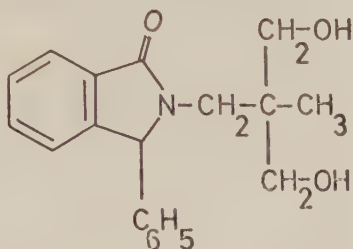
5,634 mg Substanz: 14,431 mg CO₂, 3,242 mg H₂O

5,148 mg Substanz: 0,174 ml N₂ (732,0 Torr, 31,8° C)

Ber.: C 69,86 H 6,37 N 3,55

Gef.: C 69,90 H 6,44 N 3,65

2-Methyl-2-(3-phenyl-isoindolinylmethyl)-propandiol(1,3) (II)



In einem Dreihalskolben mit KFG-Rührer, Rückflußkühler mit Calciumchloridrohr und Tropftrichter werden zu einer Suspension von 2,0 g Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml wasserfreiem Äther eine Lösung von 4,0 g (0,4 Mol) Methyl-(3-phenyl-phthalimidinomethyl)-malonsäure-diäthylester (XLVIII) tropfenweise zugegeben. Unter Aufbrausen und Erwärmen des Äthers tritt Reaktion ein. Nach vollendeter Zugabe der Lösung wird die jetzt grau-grüne Suspension 8 Stunden lang unter Rühren am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abkühlen wird zur Zerstörung des überschüssigen Lithiumalanats unter Eiskühlung tropfenweise mit 10 ml Wasser versetzt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Äther nachgewaschen. Die ätherische Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Das entstandene Öl wird an der Ölpumpe bei 0,02 Torr und 140-150° C Badtemperatur als farbloses, zähes Öl destilliert. Nach längerem Aufbewahren im Kühlschrank wird das Öl fest und kann aus Ligroin umkristallisiert werden, wobei feine Nadeln entstehen.

Schmp.: 89 - 90° C

Analyse: $C_{19}H_{23}NO_2$ (297,40)

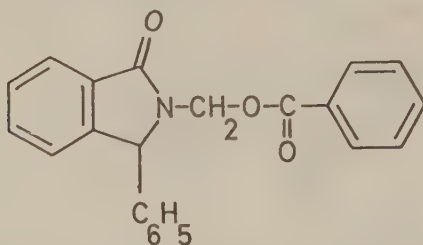
3,065 mg Substanz: 8,580 mg CO_2 , 2,088 mg H_2O

3,144 mg Substanz: 0,133 ml N_2 (729,5 Torr, 26,0° C)

Ber.: C 76,73 H 7,80 N 4,71

Gef.: C 76,40 H 7,62 N 4,63

N-Benzoyloxymethyl-3-phenyl-phthalimidin (L)



In eine Suspension von 1,45 g (0,01 Mol) Natriumbenzoat in 10 ml wasserfreiem Acetonitril gibt man tropfenweise eine Lösung von 2,56 g (0,01 Mol) N-Chlormethyl-3-phenyl-phthalimidin (XLVII) in 30 ml Acetonitril und erhitzt anschließend unter Rühren 3 Stunden lang am Rückflußkühler. Nach dem Erkalten wird das ausgeschiedene Natriumchlorid abfiltriert und die Mutterlauge am Rotationsverdampfer eingeengt. Es bleibt eine kristalline Masse zurück, die nach dem Waschen mit Wasser zweimal aus Äthanol umkristallisiert wird.

Schmp.: 127 - 128° C

Ausbeute: 2,5 g (73 % d.Th.)

Analyse: $C_{22}H_{17}NO_3$ (343,38)

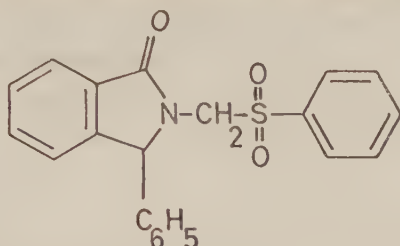
2,763 mg Substanz: 7,785 mg CO_2 , 1,198 mg H_2O

3,119 mg Substanz: 0,116 ml N_2 (735,5 Torr, 29,3° C)

Ber.: C 76,95 H 4,99 N 4,08

Gef.: C 76,89 H 4,85 N 4,06

N-Phenylsulfonylmethyl-3-phenyl-phthalimidin (LI)



1,25 g (0,005 Mol) N-Chlormethyl-3-phenyl-phthalimidin (XLVII) und 0,9 g (0,005 Mol) Natrium-benzolsulfonat werden in 20 ml wasserfreiem Dimethylformamid 3 Minuten lang zum Sieden erhitzt und anschließend 50 ml Wasser zugesetzt. Nach dem Abkühlen in Eis wird abgesaugt und der Niederschlag aus Äthanol umkristallisiert.

Schmp.: 188 - 189° C

Ausbeute: 1,7 g (93 % d.Th.)

Analyse: C₂₁H₁₇NO₂S (363,44)

3,804 mg Substanz: 9,639 mg CO₂, 1,519 mg H₂O

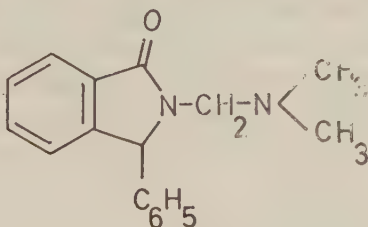
4,932 mg Substanz: 0,163 ml N₂ (752,0 Torr, 32,0° C)

14,56 mg Substanz: 4,13 ml 0,02 n Ba(ClO₄)₂-Lösung

Ber.: C 69,40 H 4,72 N 3,86 S 8,82

Gef.: C 69,15 H 4,47 N 3,56 S 9,09

N-Dimethylaminomethyl-3-phenyl-phthalimidin (LII)



2,1 g (0,01 Mol) Phenyl-phthalimidin werden mit 5 ml Äthanol, 1,5 ml 30-prozent. Formaldehydlösung und 1,5 ml 40-prozent.

Dimethylaminlösung übergossen und 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die filtrierte Lösung im Vakuum eingengt und nach Zugabe von etwas Äthanol stehen gelassen. Nach 5 Tagen werden die Kristalle abgesaugt und aus Ligroin umkristallisiert.

Schmp.: 120 - 121° C

Ausbeute: 2,0 g (75 % d.Th.)

Analyse: C₁₇H₁₈N₂O (266,35)

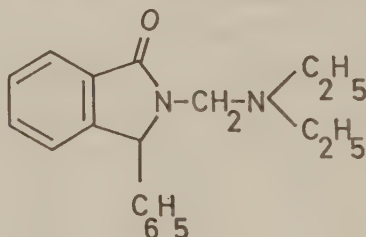
4,812 mg Substanz: 13,440 mg CO₂, 2,888 mg H₂O

4,326 mg Substanz: 0,410 ml N₂ (728,5 Torr, 26,8° C)

Ber.: C 76,66 H 6,81 N 10,52

Gef.: C 76,22 H 6,72 N 10,34

N-Diäthylaminomethyl-3-phenyl-phthalimidin (LIII)



2,1 g (0,01 Mol) Phenyl-phthalimidin werden mit 20 ml Äthanol, 3 ml 30-prozent. Formaldehydlösung und 1,5 g Diäthylamin übergossen und anschließend 45 Minuten lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird im Vakuum eingengt und das entstandene Öl im Feinvakuum aus einem Luftbad bei 140 - 145° C Luftbadtemperatur und 0,02 Torr als farbloses, sehr zähes Öl destilliert.

(n)_D^{25°} = 1,5773

Ausbeute: 2,0 g (68 % d.Th.)

Analyse: C₁₉H₂₂N₂O (294,40)

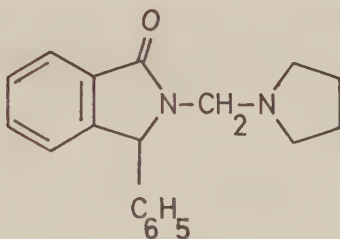
6,841 mg Substanz: 19,350 mg CO₂, 4,477 mg H₂O

4,894 mg Substanz: 0,426 ml N₂ (729,0 Torr, 26,6° C)

Ber.: C 77,51 H 7,53 N 9,52

Gef.: C 77,15 H 7,32 N 9,51

N-Pyrrolidinomethyl-3-phenyl-phthalimidin (LIV)



2,1 g (0,01 Mol) Phenyl-phthalimidin, 10 ml Äthanol, 1,5 ml 30-prozent. Formaldehydlösung und 0,8 g (0,01 Mol) Pyrrolidin werden wie unter LII behandelt.

Farblose Nadeln, Schmp.: 112° C (aus Ligroin)

Ausbeute: 1,9 g (65 % d.Th.)

Analyse: C₁₉H₂₀N₂O (292,39)

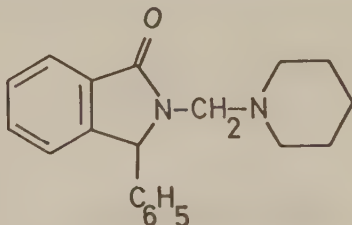
4,613 mg Substanz: 13,172 mg CO₂, 2,740 mg H₂O

3,525 mg Substanz: 0,301 ml N₂ (741,0 Torr, 28,0° C)

Ber.: C 78,04 H 6,89 N 9,58

Gef.: C 77,92 H 6,65 N 9,44

N-Piperidinomethyl-3-phenyl-phthalimidin (LV)



2,1 g (0,01 Mol) Phenyl-phthalimidin, 20 ml Äthanol,
1,5 ml 30-prozent. Formaldehydlösung und 0,9 g (0,01 Mol)
Piperidin werden wie unter LII behandelt.

Farblose Kristalle, Schmp.: 100 - 103° C (aus Äthanol)

Ausbeute: 2,0 g (65 % d.Th.)

Analyse: C₂₀H₂₂N₂O (306,41)

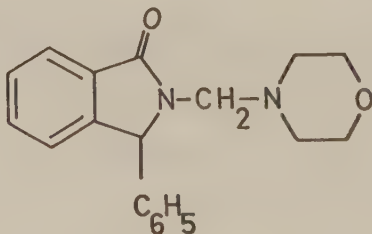
3,336 mg Substanz: 9,541 mg CO₂, 2,112 mg H₂O

4,665 mg Substanz: 0,389 ml N₂ (724,5 Torr, 26,9° C)

Ber.: C 78,40 H 7,24 N 9,15

Gef.: C 78,05 H 7,08 N 9,05

N-Morpholinomethyl-3-phenyl-phthalimidin (LVI)



4,2 g (0,02 Mol) Phenyl-phthalimidin, 30 ml Äthanol, 4 ml
30-prozent. Formaldehydlösung und 1,8 g (0,02 Mol) Morpho-
lin werden wie unter LII behandelt. Der nach dem Einengen
der Lösung erhaltene Kristallbrei wird auf einen Tonteller
gestrichen und aus Isopropanol umkristallisiert.

Schmp.: 114 - 115° C

Ausbeute: 5,2 g (84 % d.Th.)

Analyse: $C_{19}H_{20}N_2O_2$ (308,39)

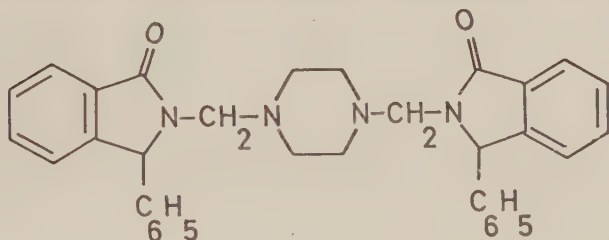
3,877 mg Substanz: 10,466 mg CO_2 , 2,262 mg H_2O

3,632 mg Substanz: 0,299 ml N_2 (735,0 Torr, 30,4° C)

Ber.: C 73,99 H 6,54 N 8,80

Gef.: C 73,67 H 6,53 N 8,96

Bis-(3-phenyl-phthalimidinomethyl)-piperazin (LVII)



2,1 g (0,01 Mol) Phenyl-phthalimidin, 10 ml Äthanol, 2 ml 30-prozent. Formaldehydlösung und 0,5 g (0,005 Mol) Piperazin werden 2 Stunden lang am Rückflußkühler erhitzt. Die nach dem Erkalten ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.

Schmp.: 247 - 248° C

Ausbeute: 2,1 g (80 % d.Th.)

Analyse: $C_{34}H_{32}N_4O_2$ (528,66)

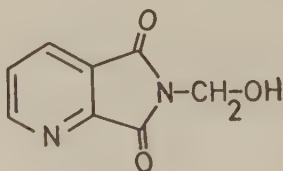
3,187 mg Substanz: 8,987 mg CO_2 , 1,715 mg H_2O

3,434 mg Substanz: 0,324 ml N_2 (735,5 Torr, 27,5° C)

Ber.: C 77,24 H 6,11 N 10,60

Gef.: C 76,95 H 6,02 N 10,37

N-Hydroxymethyl-chinolinsäure-imid (LVIII)



14,8 g (0,1 Mol) Chinolinsäure-imid werden mit 25 ml 30-prozent. Formaldehydlösung und 2 Tropfen Triäthylamin in einem Erlenmeyerkölbchen auf dem Wasserbad bis zur vollständigen Lösung des Imids erwärmt. Die filtrierte Lösung wird in Eis-Kochsalz-Gemisch abgekühlt, die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und aus Äthanol unter Zusatz von etwas Formaldehydlösung umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp.: 152 - 153° C

Ausbeute: 14,5 g (81 % d.Th.)

Analyse: $C_8H_6N_2O_3$ (178,15)

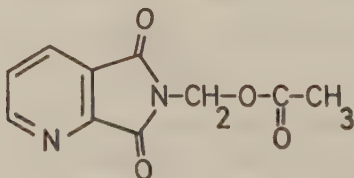
4,216 mg Substanz: 8,334 mg CO_2 , 1,231 mg H_2O

3,435 mg Substanz: 0,489 ml N_2 (733,5 Torr, 27,0° C)

Ber.: C 53,93 H 3,39 N 15,68

Gef.: C 53,94 H 3,27 N 15,63

N-Acetoxymethyl-chinolinsäure-imid (LIX)



Zu einer Mischung von 5 ml Acetanhydrid und 1 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure werden 0,9 g (0,005 Mol)

N-Hydroxymethyl-chinolinsäure-imid (LVIII) gegeben und einige Minuten erhitzt. Nach dem Abkühlen wird filtriert und die Mutterlauge am Rotationsverdampfer eingeengt. Durch Ankratzen mit einem Glasstab bilden sich Kristalle, die abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol unter Zusatz von etwas Wasser umkristallisiert werden.

Weiße Nadeln, Schmp.: 134 - 136° C

Ausbeute: 0,8 g (82 % d.Th.)

Analyse: $C_{10}H_8N_2O_4$ (220,19)

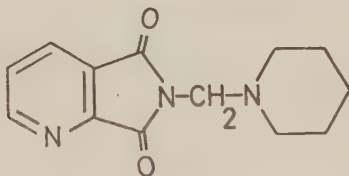
2,911 mg Substanz: 5,817 mg CO_2 , 0,982 mg H_2O

3,980 mg Substanz: 0,457 ml N_2 (734,5 Torr, 27,5° C)

Ber.: C 54,54 H 3,67 N 12,72

Gef.: C 54,53 H 3,77 N 12,61

N-Piperidinomethyl-chinolinsäure-imid (LXI)



1,45 g (0,01 Mol) Chinolinsäure-imid werden mit 50 ml Äthanol, 2 ml 30-prozent. Formaldehydlösung und 0,85 g (0,01 Mol) Piperidin versetzt und 25 Minuten lang unter Rückfluß erhitzt. Die entstehende rötliche Lösung wird am Rotationsverdampfer eingeengt und das zurückbleibende rötliche Öl durch Ankratzen mit einem Glasstab zur Kristallisation gebracht. Aus Äthanol entstehen farblose Kristalle.

Schmp.: 162 - 163° C

Ausbeute: 1,6 g (65 % d.Th.)

Analyse: $C_{13}H_{15}N_3O_2$ (245,28)

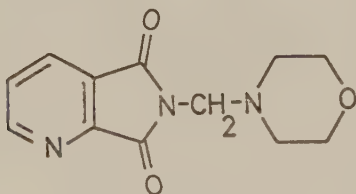
5,417 mg Substanz: 12,608 mg CO_2 , 3,069 mg H_2O

2,683 mg Substanz: 0,415 ml N_2 (730,5 Torr, 26,1° C)

Ber.: C 63,66 H 6,17 N 17,13

Gef.: C 63,52 H 6,34 N 16,97

N-Morpholinomethyl-chinolinsäure-imid (LXII)



1,45 g (0,01 Mol) Chinolinsäure-imid werden mit 50 ml Äthanol, 2 ml 30-prozent. Formaldehydlösung und 0,87 g (0,01 Mol) Morpholin versetzt und 15 Minuten lang unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen fallen Nadeln aus, die aus Äthanol umkristallisiert werden können.

Schmp.: 185° C

Ausbeute: 1,5 g (61 % d.Th.)

Analyse: $C_{12}H_{13}N_3O_3$ (247,26)

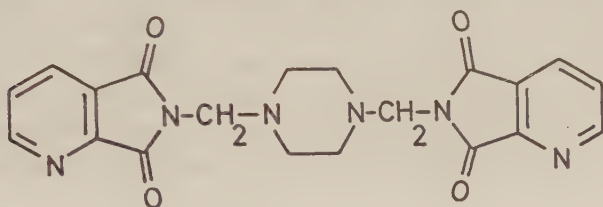
4,646 mg Substanz: 9,877 mg CO_2 , 2,251 mg H_2O

2,197 mg Substanz: 0,343 ml N_2 (729,5 Torr, 27,8° C)

Ber.: C 58,29 H 5,30 N 17,00

Gef.: C 58,02 H 5,42 N 17,00

Bis-(chinolinsäure-imidomethyl)-piperazin (LXIII)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, KPG-Rührer und Rückflußkühler werden 1,48 g (0,01 Mol) Chinolinsäure-imid mit 10 ml 30-prozent. Formaldehydlösung und 50 ml Äthanol versetzt. Dazu tropft man unter Rühren 0,5 g (0,005 Mol) Piperazin, in etwas Äthanol gelöst, und erhitzt die Suspension 3 Stunden lang unter Rückfluß. Nach dem Erkalten wird abgesaugt, der Rückstand zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen und aus Dimethylformamid umkristallisiert.

Gelbliche Kristalle, Schmp.: 229 - 230° C

Ausbeute: 1,5 g (74 % d.Th.)

Analyse: C₂₀H₁₈N₆O₄ (406,41)

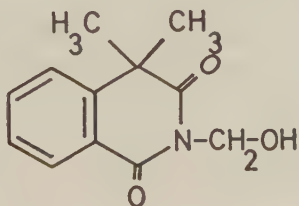
5,786 mg Substanz: 12,459 mg CO₂, 2,373 mg H₂O

3,866 mg Substanz: 0,723 ml N₂ (734,0 Torr, 26,9° C)

Ber.: C 59,10 H 4,47 N 20,68

Gef.: C 58,76 H 4,59 N 20,55

N-Hydroxymethyl-4,4-dimethyl-homophthalsäure-imid (LXXI)



4,34 g (0,02 Mol) 4,4-Dimethyl-homophthalsäure-imid werden mit 5 ml 30-prozent. Formaldehydlösung und 20 ml Wasser

übergossen und nach Zusatz von einem Tropfen Triäthylamin auf dem Wasserbad solange erwärmt, bis sich das Imid gelöst hat; am Boden des Kölbchens setzt sich ein klares Öl ab. Nach dem Abkühlen wird die überstehende Flüssigkeit abgegossen und die ölige Flüssigkeit durch Ankratzen mit einem Glasstab oder durch Aufgießen auf einen Tonteller zur Kristallisation gebracht. Aus Isopropanol entstehen farblose Nadeln.

Schmp.: 77 - 79° C

Ausbeute: 3,5 g (80 % d.Th.)

Analyse: $C_{12}H_{13}NO_3$ (219,24)

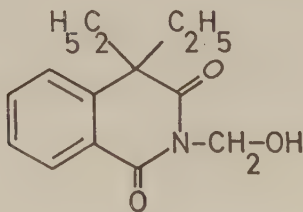
4,756 mg Substanz: 11,525 mg CO_2 , 2,538 mg H_2O

5,526 mg Substanz: 0,313 ml N_2 (736,5 Torr, 25,2° C)

Ber.: C 65,74 H 5,98 N 6,39

Gef.: C 66,13 H 5,97 N 6,28

N-Hydroxymethyl-4,4-diäthyl-homophthalsäure-imid (LXXII)



4,34 g (0,02 Mol) 4,4-Diäthyl-homophthalsäure-imid werden mit 5 ml 30-prozent. Formaldehydlösung und 5 ml Wasser übergossen und nach Zusatz von einem Tropfen Triäthylamin wie unter LXXI behandelt. Aus Isopropanol entstehen große, farblose Kristalle.

Schmp.: 85 - 88° C

Ausbeute: 4,5 g (91 % d.Th.)

Analyse: $C_{14}H_{17}NO_3$ (247,29)

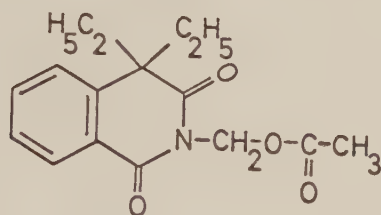
5,258 mg Substanz: 13,039 mg CO_2 , 3,196 mg H_2O

4,006 mg Substanz: 0,223 ml N_2 (727,0 Torr, $28,6^\circ C$)

Ber.: C 68,00 H 6,93 N 5,67

Gef.: C 67,67 H 6,80 N 6,03

N-Acetoxymethyl-4,4-diäthyl-homophthalsäure-imid (LXXIII)



0,5 g (0,002 Mol) N-Hydroxymethyl-4,4-diäthyl-homophthalsäure-imid (LXXII) werden mit 3 ml Acetanhydrid übergossen. Nach Zusatz von einem Tropfen konzentrierter Schwefelsäure löst sich die Methylolverbindung unter Erwärmung. Nach 30 Minuten werden 20 ml Wasser zugesetzt und nach kräftigem Schütteln wird in Eis gestellt. Der sich bildende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol oder Isopropanol umkristallisiert.

Farblose Nadeln, Schmp.: $80 - 81^\circ C$

Ausbeute: 0,4 g (69 % d.Th.)

Analyse: $C_{16}H_{19}NO_4$ (289,34)

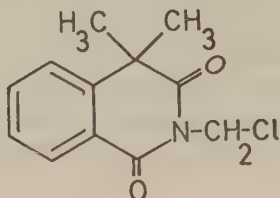
5,847 mg Substanz: 14,143 mg CO_2 , 3,422 mg H_2O

5,498 mg Substanz: 0,255 ml N_2 (733,5 Torr, $28,3^\circ C$)

Ber.: C 66,41 H 6,62 N 4,85

Gef.: C 66,01 H 6,55 N 5,07

N-Chlormethyl-4,4-dimethyl-homophthalsäure-imid (LXXIV)



In einem Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Rückflußkühler mit Calciumchloridrohr werden 2,2 g (0,01 Mol) N-Hydroxymethyl-4,4-dimethyl-homophthalsäure-imid (LXXI) in 20 ml wasserfreiem Äther gelöst und portionsweise 2,1 g (0,01 Mol) Phosphorpentachlorid zugegeben. Dabei beginnt der Äther zu sieden. Unter Rühren wird auf dem Wasserbad noch 15 Minuten weiter erwärmt, bis alles Phosphorpentachlorid in Lösung gegangen ist. Die abgekühlte Lösung wird im Vakuum eingengt und zur Kristallisation in den Kühlschrank gestellt; die entstehende Kristallmasse wird aus Äthanol oder Isopropanol umkristallisiert, wobei farblose Blättchen entstehen.

Schmp.: 123° C

Ausbeute: 1,8 g (79 % d.Th.)

Analyse: C₁₂H₁₂ClNO₂ (237,69)

4,085 mg Substanz: 9,129 mg CO₂, 1,830 mg H₂O

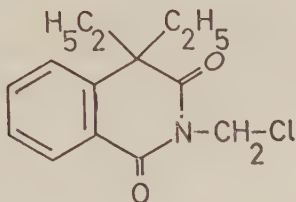
3,768 mg Substanz: 0,201 ml N₂ (735,0 Torr, 27,6° C)

8,37 mg Substanz: 1,70 ml 0,02 n AgNO₃-Lösung

Ber.: C 60,67 H 5,09 N 5,90 Cl 14,92

Gef.: C 60,98 H 5,01 N 5,86 Cl 14,42

N-Chlormethyl-4,4-diäthyl-homophthalsäure-imid (LXXV)



- a) In einem Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Rückflußkühler mit Calciumchloridrohr werden 7,5 g (0,03 Mol) N-Hydroxymethyl-4,4-diäthyl-homophthalsäure-imid (LXXII) in 40 ml wasserfreiem Äther gelöst und nach Zugabe von 6,3 g (0,03 Mol) Phosphorpentachlorid wie unter (LXXIV) behandelt.

Schmp.: 86 - 88° C (aus Äthanol oder Isopropanol)

Ausbeute: 7,2 g (90 % d.Th.)

Analyse: C₁₄H₁₆ClNO₂ (265,74)

5,495 mg Substanz: 12,797 mg CO₂, 2,997 mg H₂O

4,553 mg Substanz: 0,224 ml N₂, (730,5 Torr, 26,5° C)

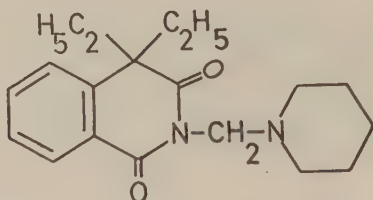
12,45 mg Substanz: 3,35 ml 0,02 n AgNO₃-Lösung

Ber.: C 63,28 H 6,07 N 5,28 Cl 13,34

Gef.: C 63,55 H 6,10 N 5,38 Cl 13,11

- b) In einem 50 ml Rundkolben mit Rückflußkühler und Calciumchloridrohr werden 2,5 g (0,01 Mol) N-Hydroxymethyl-4,4-diäthyl-homophthalsäure-imid (LXXII) mit 20 ml frisch destilliertem Thionylchlorid übergossen und 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, wobei bald eine klare Lösung entsteht. Nach dem Erkalten wird am Rotationsverdampfer eingengt und das entstandene gelbliche Öl in Eis abgekühlt. Beim Ankratzen mit einem Glasstab entstehen Kristalle, die aus Isopropanol oder Äthanol unkristallisiert werden können. Der Schmelzpunkt stimmt mit dem oben angegebenen überein, der Mischschmelzpunkt zeigt keine Depression.

N-Piperidinomethyl-4,4-diäthyl-homophthalsäure-imid (LXXVI)



1,7 g (0,0075 Mol) 4,4-Diäthyl-homophthalsäure-imid werden in 15 ml Äthanol suspendiert und nach Zugabe von 1,5 ml 30-prozent. Formaldehydlösung sowie 0,8 g Piperidin 30 Minuten lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird am Rotationsverdampfer eingeengt und das entstehende Öl im Feinvakuum aus einem Luftbad bei 110 - 115° C Luftbadtemperatur und 0,05 Torr als ein farbloses Öl destilliert, welches sich beim Stehenlassen nach einigen Tagen gelb färbt.

$$(n)_D^{22} = 1,5492$$

Ausbeute: 2,1 g (89 % d.Th.)

Analyse: $C_{19}H_{26}N_2O_2$ (314,43)

4,910 mg Substanz: 13,206 mg CO_2 , 3,581 mg H_2O

3,454 mg Substanz: 0,270 ml N_2 (733,5 Torr, 26,4° C)

Ber.: C 72,56 H 8,34 N 8,91

Gef.: C 73,40 H 8,16 N 8,58

Hydrochlorid (LXXVII):

- a) In einem Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler mit Calciumchloridrohr werden 1,3 g (0,05 Mol) N-Chlormethyl-4,4-diäthyl-homophthalsäure-imid in 25 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und tropfenweise 0,45 g (0,05 Mol) Piperidin, in 10 ml Acetonitril gelöst, zugege-

ben. Anschließend wird 1 Stunde lang am Rückflußkühler unter Rühren erhitzt. Nach dem Abkühlen und Einengen der Lösung am Rotationsverdampfer hinterbleibt ein helles Öl, welches nach einiger Zeit kristallin erstarrt. Aus Acetonitril oder Isopropanol entstehen Nadeln.

Schmp.: 165 - 168° C

Ausbeute: 1,4 g (80 % d.Th.)

Analyse: $C_{19}H_{27}ClN_2O_2$ (350,90)

5,218 mg Substanz: 12,450 mg CO_2 , 3,640 mg H_2O

4,089 mg Substanz: 0,318 ml N_2 (715,0 Torr, 27,4° C)

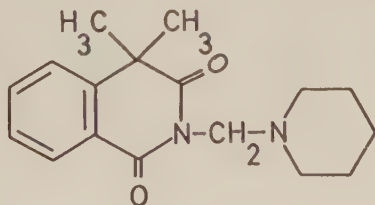
123,5 mg Substanz: 49,2 mg AgCl (Parr-Bombe)

Ber.: C 65,03 H 7,75 N 7,98 Cl 10,10

Gef.: C 65,11 H 7,81 N 8,31 Cl 9,85

- b) Eine Probe von LXXVI wird in wasserfreiem Äther gelöst und 1 Minute lang Chlorwasserstoffgas, das über konzentrierter Schwefelsäure getrocknet wurde, eingeleitet. Der entstehende schmierige Brei wird in heißem Isopropanol gelöst und die beim Abkühlen sich abscheidenden Kristalle abgesaugt. Der Schmelzpunkt stimmt mit dem oben angegebenen überein, der Mischschmelzpunkt ergibt keine Depression.

N-Piperidinomethyl-4,4-dimethyl-homophthalsäure-imid (LXXVIII)



5,7 g (0,03 Mol) 4,4-Dimethyl-homophthalsäure-imid werden mit 25 ml Äthanol, 5 ml 30-prozent. Formaldehydlösung und

2,7 g (0,03 Mol) Piperidin versetzt und eine Stunde lang am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird die entstandene gelbe Lösung im Vakuum eingeeengt und zur Kristallisation im Kühlschrank aufbewahrt. Aus Isopropanol oder Acetonitril entstehen farblose Kristalle.

Schmp.: 97 - 99° C

Ausbeute: 6,2 g (70 % d.Th.)

Analyse: $C_{17}H_{22}N_2O_2$ (286,38)

4,031 mg Substanz: 10,480 mg CO_2 , 2,813 mg H_2O

4,976 mg Substanz: 0,440 ml N_2 (736,0 Torr, 27,8° C)

Ber.: C 71,29 H 7,74 N 9,78

Gef.: C 70,95 H 7,81 N 9,72

Hydrochlorid (LXXIX):

1,45 g (0,005 Mol) LXXVIII werden in 50 ml wasserfreiem Äther gelöst und eine Minute lang Chlorwasserstoff, der über konzentrierter Schwefelsäure getrocknet wurde, eingeleitet. Der zunächst ausfallende schmierige Brei wird beim Stehenlassen des Kolbens im Kühlschrank kristallin. Nach dem Absaugen wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Schmp.: 155 - 157° C

Ausbeute: 1,5 g (93 % d.Th.)

Analyse: $C_{17}H_{23}ClN_2O_2$ (322,84)

3,791 mg Substanz: 8,769 mg CO_2 , 2,437 mg H_2O

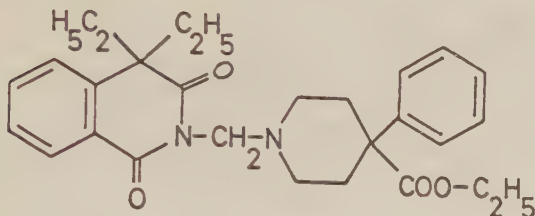
4,214 mg Substanz: 0,321 ml N_2 (738,5 Torr, 28,7° C)

11,31 mg Substanz: 1,80 ml 0,02 n $AgNO_3$ Lösung

Ber.: C 63,24 H 7,18 N 8,67 Cl 10,98

Gef.: C 63,12 H 7,19 N 8,38 Cl 11,22

4-Phenyl-N(4,4-diäthyl-homophthalsäure-imidomethyl)-
piperidin-4-carbonsäure-äthylester (LXXX)



0,5 g (0,002 Mol) N-Chlormethyl-4,4-diäthyl-homophthalsäure-imid werden in 5 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und nach Zugabe von 0,5 g (0,002 Mol) 4-Phenyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylester 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird im Vakuum eingeeengt und der Kolben im Kühlschrank stehengelassen. Nach 3 Tagen sind Kristalle entstanden, welche auf einen Tonteller gestrichen werden, wo vollständige Kristallisation eintritt. Aus Äthanol kann umkristallisiert werden, wobei feine Kristalle entstehen.

Schmp.: 136 - 138° C

Ausbeute: 0,4 g (43 % d.Th.)

Analyse: C₂₈H₃₄N₂O₄ (462,60)

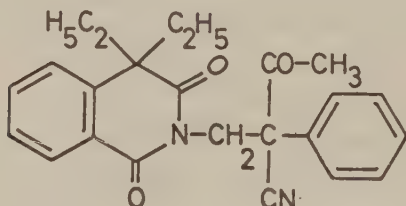
3,618 mg Substanz: 9,551 mg CO₂, 2,400 mg H₂O

5,146 mg Substanz: 0,287 ml N₂ (737,0 Torr, 27,6° C)

Ber.: C 72,69 H 7,41 N 6,06

Gef.: C 72,04 H 7,42 N 6,14

4,4-Diäthyl-homophthalsäure-imidomethyl-phenyl-
acetessigsäure-nitril (LXXXI)



In einem 50 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Rückfluß-
kühler mit Calciumchloridrohr werden 1,3 g (0,005 Mol)
N-Chlormethyl-(4,4-diäthyl-homophthalsäure-imid) (LXXV)
in 30 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst. Dazu gibt man
1,0 g (0,005 Mol) Phenyl-acetessigsäure-nitril-natrium
und läßt unter Rückfluß 6 Stunden lang weiter rühren. Nach
dem Abkühlen wird der gebildete Niederschlag abgesaugt und
die Mutterlauge am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das hin-
terbleibende Öl kristallisiert im Kühlschrank durch und
kann aus Äthanol umkristallisiert werden.

Schmp.: 104 - 105° C

Ausbeute: 1,6 g (82 % d.Th.)

Analyse: C₂₄H₂₄N₂O₃ (388,47)

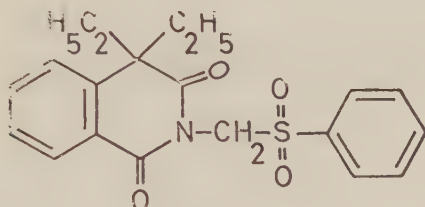
3,427 mg Substanz: 9,351 mg CO₂, 1,949 mg H₂O

4,323 mg Substanz: 0,301 ml N₂ (715,0 Torr, 27,5° C)

Ber.: C 74,20 H 6,21 N 7,21

Gef.: C 74,46 H 6,36 N 7,44

N-Phenylsulfonylmethyl-4,4-diäthyl-homophthalsäure-
imid (LXXXII)



2,0 g (0,007 Mol) N-Chlormethyl-(4,4-diäthyl-homophthal-
säure-imid) (LXXV) und 1,5 g (0,007 Mol) Natriumbenzol-
sulfinat werden in 20 ml wasserfreiem Dimethylformamid
zum Sieden erhitzt und 3 Minuten lang bei dieser Tempe-
ratur belassen. Nach dem Abkühlen wird mit 50 ml Wasser
versetzt, worauf sich ein farbloser Niederschlag bildet,
der nach dem Absaugen aus Äthanol umkristallisiert wer-
den kann.

Schmp.: 176° C

Ausbeute: 2,1 g (81 % d.Th.)

Analyse: C₂₀H₂₁NO₄S (371,46)

5,417 mg Substanz: 12,827 mg CO₂, 2,845 mg H₂O

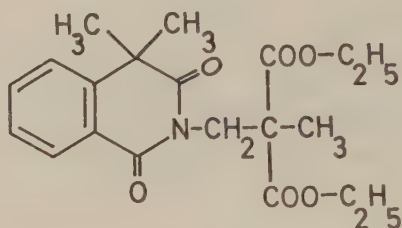
3,993 mg Substanz: 0,133 ml N₂ (735,5 Torr, 27,5° C)

11,87 mg Substanz: 3,25 ml 0,02 n Ba(ClO₄)₂-Lösung

Ber.: C 64,66 H 5,70 N 3,78 S 8,63

Gef.: C 64,62 H 5,88 N 3,66 S 8,78

Methyl-(4,4-dimethyl-homophthalsäure-imidomethyl)-
malonsäure-diäthylester (LXXXIII)



In einem Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler mit Calciumchloridrohr wird aus 0,23 g Natrium und 1,75 g (0,01 Mol) Methyl-malonsäure-diäthylester in 20 ml wasserfreiem Äther, das Natriumsalz hergestellt. Zu dieser Suspension wird tropfenweise eine Lösung von 2,4 g (0,01 Mol) N-Chlormethyl-4,4-dimethyl-homophthalsäure-imid (LXXIV) in 20 ml trockenem Äther zugegeben. Anschließend wird 8 Stunden lang unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird zweimal mit je 30 ml Wasser ausgeschüttelt und die ätherische Phase abgetrennt; diese wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Beim Stehenlassen des Kolbens tritt Kristallisation ein. Nach dem Absaugen kann aus Ligroin umkristallisiert werden.

Schmp.: 101 - 102° C

Ausbeute: 3,1 g (82 % d.Th.)

Analyse: C₂₀H₂₅NO₆ (375,43)

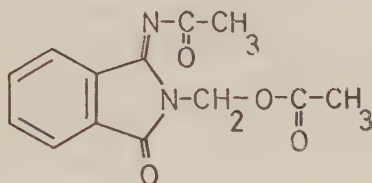
4,799 mg Substanz: 11,282 mg CO₂, 2,772 mg H₂O

4,600 mg Substanz: 0,156 ml N₂ (729,0 Torr, 27,1° C)

Ber.: C 63,97 H 6,71 N 3,74

Gef.: C 64,16 H 6,46 N 3,70

N-Acetoxymethyl-3-acetylimino-phthalimidin (LXXXVII)



1,75 g (0,01 Mol) N-Hydroxymethyl-3-imino-phthalimidin werden mit 25 ml essigsäurefreiem Acetanhydrid angeschlämmt und unter Rühren 20 Minuten lang am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abkühlen wird am Rotationsverdampfer eingeeengt. Beim Ankratzen mit einem Glasstab entsteht aus dem Öl ein kristalliner Brei. Aus Äthanol umkristallisiert entstehen flache Blättchen.

Schmp.: 87 - 89° C

Ausbeute: 1,9 g (73 % d.Th.)

Analyse: C₁₃H₁₂N₂O₄ (260,25)

4,995 mg Substanz: 10,995 mg CO₂, 2,058 mg H₂O

5,111 mg Substanz: 0,487 ml N₂ (739,5 Torr, 28,3° C)

Ber.: C 60,00 H 4,65 N 10,77

Gef.: C 60,07 H 4,61 N 10,51

Hydrolyse von N-Acetoxymethyl-3-acetylimino-phthalimidin (LXXXVII)

Eine Probe von N-Acetoxymethyl-3-acetylimino-phthalimidin wird mit etwas 0,5 n Salzsäure übergossen und bis zur Lösung erwärmt. Anschließend wird sofort in Eis abgekühlt. Der sich bildende Kristallbrei wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Es entsteht N-Acetoxymethyl-phthalimid (LXXXIX).

Schmp.: 117 - 118° C Dieser Schmelzpunkt stimmt mit dem einer auf anderem Wege²⁹⁾ hergestellten Substanz überein. Der Mischschmelzpunkt ergibt keine Depression.

Analyse: $C_{11}H_9NO_4$ (219,20)

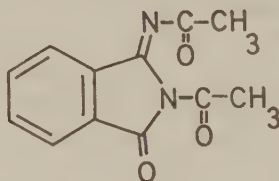
3,403 mg Substanz: 7,562 mg CO_2 , 1,258 mg H_2O

3,546 mg Substanz: 0,203 ml N_2 (731,0 Torr, 26,2° C)

Ber.: C 60,27 H 4,14 N 6,39

Gef.: C 60,64 H 4,14 N 6,28

N-Acetyl-3-acetylimino-phthalimidin (XC)



1,5 g (0,01 Mol) 3-Imino-phthalimidin werden mit 20 ml essigsäurefreiem Acetanhydrid 10 Minuten lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, wobei Lösung des Imids eintritt. Nach dem Erkalten der Lösung wird im Vakuum eingeeengt und zur Kristallisation in Eis gestellt. Die erhaltenen Kristalle können aus Äthanol umkristallisiert werden.

Schmp.: 106 - 108° C

Ausbeute: 1,4 g (61 % d.Th.)

Analyse: $C_{12}H_{10}N_2O_3$ (230,23)

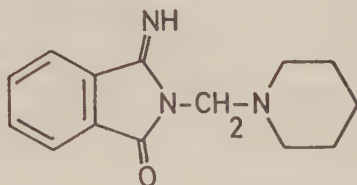
3,527 mg Substanz: 8,112 mg CO_2 , 1,352 mg H_2O

3,088 mg Substanz: 0,329 ml N_2 (734,5 Torr, 29,5° C)

Ber.: C 62,62 H 4,38 N 12,17

Gef.: C 62,76 H 4,29 N 11,62

N-Piperidinomethyl-3-imino-phthalimidin (XCI)



3,0 g (0,02 Mol) 3-Imino-phthalimidin, 1,5 ml 30-prozent. Formaldehydlösung, 15 ml Äthanol und 1,7 g (0,02 Mol) Piperidin werden 15 Minuten lang am Rückflußkühler erhitzt und nach dem Abkühlen am Rotationsverdampfer zu einem hellgelben Öl eingeeengt. Dieses wird am Feinvakuum bei 0,01 Torr auf 90° C erhitzt, wobei der Kolbeninhalt fest wird. Aus Äthanol umkristallisiert entstehen hellgelbe Kristalle.

Schmp.: 138 - 139° C

Ausbeute: 4,0 g (82 % d.Th.)

Analyse: C₁₄H₁₇N₃O (243,31)

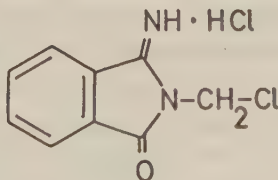
2,665 mg Substanz: 6,727 mg CO₂, 1,665 mg H₂O

3,241 mg Substanz: 0,496 ml N₂ (739,5 Torr, 28,3° C)

Ber.: C 69,10 H 7,04 N 17,27

Gef.: C 68,88 H 6,99 N 16,87

N-Chlormethyl-3-imino-phthalimidin-hydrochlorid (XCII)



In einem Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Rückflußkühler mit aufgesetztem Calciumchloridrohr werden 1,75 g (0,01 Mol)

N-Hydroxymethyl-3-imino-phthalimidin in wasserfreiem Äther suspendiert. Unter Rühren werden 2,1 g (0,01 Mol) Phosphor-pentachlorid zugegeben und anschließend 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und nach dem Trocknen aus Eisessig umkristallisiert. Es entstehen große, farblose Kristalle. Schmp.: über 290° C

Ausbeute: 1,9 g (82 % d.Th.)

Analyse: $C_9H_8Cl_2N_2O$ (231,09)

2,927 mg Substanz: 5,044 mg CO_2 , 0,930 mg H_2O

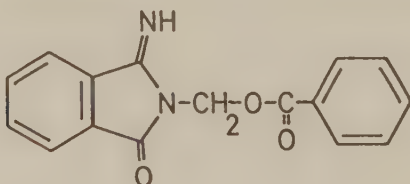
4,104 mg Substanz: 0,441 ml N_2 (735,0 Torr, 24,2° C)

9,84 mg Substanz: 4,14 ml 0,02 n $AgNO_3$ -Lösung

Ber.: C 46,77 H 3,49 N 12,13 Cl 30,69

Gef.: C 47,03 H 3,56 N 11,93 Cl 29,63

N-Benzoyloxymethyl-3-imino-phthalimidin (XCIII)



1,15 g (0,005 Mol) N-Chlormethyl-3-imino-phthalimidin-hydrochlorid (XCII) und 1,5 g (0,01 Mol) Natriumbenzoat werden in 20 ml wasserfreiem Acetonitril suspendiert und 6 Stunden lang unter Rühren am Rückflußkühler erhitzt. Die jetzt noch ungelöste Substanz wird abgesaugt und die Mutterlauge im Vakuum eingeengt. Das entstehende Öl wird in den Kühlschrank gestellt, wo es kristallisiert. Nach dem Absaugen kann aus Äthanol umkristallisiert werden.

Schmp.: 151 - 152,5° C

Ausbeute: 1,0 g (71 % d.Th.)

Analyse: $C_{16}H_{12}N_2O_3$ (280,29)

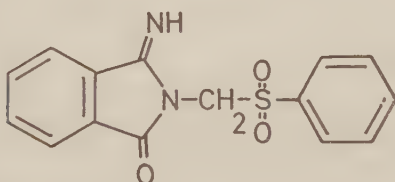
3,412 mg Substanz: 8,579 mg CO_2 , 1,350 mg H_2O

4,125 mg Substanz: 0,373 ml N_2 (734,0 Torr, 26,7° C)

Ber.: C 68,56 H 4,31 N 10,00

Gef.: C 68,62 H 4,43 N 9,95

N-Phenylsulfonylmethyl-3-imino-phthalimidin (XCIV)



0,6 g (0,0025 Mol) N-Chlormethyl-3-imino-phthalimidinhydrochlorid (XCII) und 1,1 g (0,05 Mol) Natriumbenzolsulfonat werden in 20 ml wasserfreiem Acetonitril suspendiert und 3 Stunden lang unter Rühren am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die ungelöste Substanz abgesaugt und die Mutterlauge im Vakuum zu einem Öl eingeengt. Über Nacht erstarrt dieses im Kühlschrank und wird durch Zugabe von wenig Äthanol kristallin. Aus heißem Äthanol werden farblose Kristalle erhalten.

Schmp.: 205° C

Ausbeute: 0,3 g (40 % d.Th.)

Analyse: $C_{15}H_{12}N_2O_3S$ (300,35)

4,500 mg Substanz: 9,934 mg CO₂, 1,648 mg H₂O
3,156 mg Substanz: 0,270 ml N₂ (739,0 Torr, 26,6° C)
6,99 mg Substanz: 2,35 ml 0,02 Ba(ClO₄)₂-Lösung
Ber.: C 59,98 H 4,03 N 9,33 S 10,68
Gef.: C 60,25 H 4,10 N 9,47 S 10,78

Allgemeine Angaben:

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Linström-Apparat bestimmt und sind nicht korrigiert.

Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Spektral-photometer Modell 237 und die NMR-Spektren mit einem Kernresonanz-Spektrographen Varian A 60 A (60 MHz) aufgenommen.

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für
Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie
in Marburg/Lahn auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Professor Dr. H. Böhme.

Für seine stets wohlwollende Hilfe und großzügige
Unterstützung möchte ich an dieser Stelle herzlich
danken.

Lebenslauf

Am 9. März 1936 wurde ich als Sohn des Justizamtmannes Georg Meyer und dessen Ehefrau Madeleine, geb. Reist, in Darmstadt geboren. Von 1942-1944 besuchte ich die Kyritz-Schule in Darmstadt und anschließend während unserer Evakuierung bis 1946 die Volksschule in Reinheim/Odw. Nach dem Besuch des Alten Realgymnasiums in Darmstadt legte ich dort im Februar 1956 die Reifeprüfung ab.

Mein begonnenes Sportstudium mußte ich wegen eines Unfalles abbrechen. Nach meiner Praktikantenzeit von 1958 bis 1960 in der Engel-Apotheke in Reinheim/Odw. bei Herrn Apotheker Friedrich Merz bestand ich im März 1960 in Darmstadt die pharmazeutische Vorprüfung.

Im Sommersemester 1960 begann ich das Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn, das ich im April 1963 mit dem pharmazeutischen Staatsexamen abschloß. Anschließend arbeitete ich als Kandidat der Pharmazie in verschiedenen Apotheken in Darmstadt, Frankfurt und Nidda/Oberhessen. Im Oktober 1964 kehrte ich an das Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie in Marburg/Lahn zurück und begann im Februar 1965 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Böhme die vorliegende Dissertation. Seit Oktober 1965 hatte ich die Stelle einer wissenschaftlichen Hilfskraft inne, seit Oktober 1966 die Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle.

Ich bin mit der Apothekerin Doris Hückmann aus Frankfurt/Main verheiratet.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren Böhme, Dimroth, Drawert, Mahr, Musso, Nultsch, Schmid, Schmitz, Severin, Stachel, v.Stosch, Walcher und Zinner.

